



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**“Manifestaciones cutáneas relacionadas con la
COVID-19”
“Cutaneous manifestations related to COVID-19”**

Autor: D^a. Inés Segovia Rodríguez

Director/es:

**D. Marcos A. González López,
D^a Cristina Gómez Fernández**

Santander, mayo de 2021

Índice

ABSTRACT	4
PALABRAS CLAVE	5
OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	5
LISTADO DE ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	8
2. CORONAVIRUS	9
2.1 Morfología.....	9
2.2 Estructura genética	10
2.3 Patogénesis	11
3. RESPUESTA INMUNE FRENTE AL SARS-COV-2.....	15
3.1 Respuesta inmune innata	15
3.2 Respuesta inmune adaptativa	16
3.3 Memoria inmune	18
3.4 Memoria inmune en la infección por coronavirus	19
4. EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN	21
4.1 Fuente de infección.....	21
4.2 Transmisión.....	22
4.3 Tasa de ataque secundario	22
4.4 Número reproductivo básico (R0)	23
5. CARACTERÍSTICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
6. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2.....	27
6.1 Detección del material genético (ARN viral).....	27
6.2 Detección del virus.....	28
6.3 Detección de anticuerpos producidos por el sistema inmune del infectado.....	28

7. TRATAMIENTO	30
7.1 Fármacos	30
7.2 Vacunas	32
8. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	34
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2	34
1. EXANTEMAS MACULARES Y PAPULARES O MORBILIFORMES	36
2. LESIONES URTICARIFORMES	39
3. ERUPCIONES VESICULARES	41
4. PERNIOSIS	44
5. PETEQUIA/PÚRPURA	47
6. PATRÓN LIVEDOIDE/NECRÓTICO	50
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS COMO REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS ..	53
9. CONCLUSIÓN	56
10. BIBLIOGRAFÍA	57
11. AGRADECIMIENTOS	65

ABSTRACT

Desde su aparición en marzo de 2020, el SARS-CoV-2 se ha ido expandiendo rápidamente por todo el mundo provocando una pandemia por un coronavirus desconocido para el ser humano, que ha acarreado enormes consecuencias económicas, sanitarias y sociales. Poco a poco se han ido describiendo síntomas y signos relacionados con la COVID-19, entre ellos, numerosas manifestaciones cutáneas que tras mucho esfuerzo por parte de los dermatólogos, se han conseguido agrupar en seis grandes grupos: exantemas maculares y papulares o morbiliformes, lesiones urticariformes, erupciones vesiculares, perniosis, lesiones petequiales/purpúricas y patrón livedoide/necrosis.

Además, debido a todos los efectos que ha provocado la pandemia a nivel sanitario, han ido surgiendo nuevas manifestaciones cutáneas relacionadas con la COVID-19, aunque no causadas por el propio virus. Entre ellas, las reacciones adversas a los diferentes tratamientos usados para intentar combatir la enfermedad y las debidas al uso de equipos de protección individual (mascarillas, guantes, geles hidroalcohólicos...) para evitar el contagio durante la asistencia a enfermos.

El conocimiento de este tipo de lesiones puede ayudar al diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad que, lamentablemente, ya forma parte de nuestro día a día.

Since March 2020, a human-unknown coronavirus has been rapidly expanding around the world causing a pandemic. SARS-CoV-2 has lead to huge economic, health and social consequences. Gradually symptoms and signs related to COVID-19 have been described, among them, numerous skin manifestations. After much effort in their researches, dermatologists have described six groups of skin lesions: macular and papular rashes, urticariform lesions, vesicular rashes, perniosis, petechial/purpuric lesions and livedoid/necrosis pattern.

Due to all the effects that the pandemic has caused in health field, new skin manifestations related to COVID-19 have emerged, not caused by the virus itself, but as a result of adverse reactions of treatments and personal protective equipment (masks, gloves, hydroalcoholic solutions...) used to prevent the transmission of the disease.

These data about different cutaneous affections can assist in the diagnosis and prognosis of COVID-19 disease which, unfortunately, is already part of our daily life.

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, pandemia, manifestaciones cutáneas.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) es realizar una revisión bibliográfica completa sobre las diferentes manifestaciones cutáneas relacionadas con la COVID-19, tanto las producidas por el propio SARS-CoV-2 como las causadas por los diferentes tratamientos utilizados para combatir este nuevo virus.

Para la elaboración de este TFG, se consultaron las bases de datos online PubMed y UptoDate, realizando búsquedas actualizadas de los artículos que se iban publicando sobre la COVID-19 y su relación con las manifestaciones cutáneas. En base a estas fuentes, se seleccionaron los artículos y contenidos de mayor actualidad. La redacción del trabajo se realizó con la aplicación Microsoft Office Word 2019. Para gestionar las referencias bibliográficas se utilizaron las aplicaciones Zotero Desktop y Microsoft Office Word 2019, siguiendo las reglas de citación bibliográfica del estilo Vancouver.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AEM:** Agencia Europea del Medicamento
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **ARNm:** ARN mensajero
- **BP:** Bases pair
- **CDC:** Centro de Control y Prevención de Enfermedades
- **CID:** Coagulación intravascular diseminada
- **CRS:** Cytokine release syndrome
- **ECA2:** Enzima convertidora de la Angiotensina II
- **eEF1A:** eukaryotic translation elongation factor 1A
- **ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay
- **EPIs:** Equipos de protección individual
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular
- **KB:** kilobases
- **LR:** Livedo reticularis
- **MERS:** Síndrome respiratorio de Oriente Medio
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **ORF:** Open reading frame
- **PAMPs:** Pathogen-associated molecular patterns
- **PRRs:** Pattern recognition receptors
- **RA:** Reacciones adversas
- **RBD:** Receptor binding domain
- **RTC:** Complejo replicasa transcriptasa
- **SARS:** Síndrome respiratorio agudo severo

- **SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo
- **sgRNA:** ARN subgenómicos
- **SJS:** Síndrome de Steven-Johnson
- **TLR:** Toll-like receptors

1. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2020, numerosos casos inexplicados de neumonía se reportaron a la OMS (Organización Mundial de la Salud) en la ciudad china de Wuhan, provincia de Hubei (1). La mayoría de los pacientes tenían como exposición común la visita al mercado de pescado, marisco y animales vivos de Huanan.

El 7 de Enero de 2020, el Centro chino de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) identificó un nuevo coronavirus procedente de las muestras tomadas del tracto respiratorio inferior de los pacientes que padecían esta neumonía. Y finalmente, el 12 de enero de 2020 se describió su secuencia genómica (2).

Se trataba de una nueva cepa del género *Betacoronavirus*, (una de los cuatro géneros dentro de la familia *Coronaviridae*) que apareció causando síndrome respiratorio agudo severo (se le denominó por ello SARS-CoV-2). La OMS decidió nombrar la enfermedad como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). La enfermedad fue anunciada como emergencia internacional para la salud pública el 31 de enero de 2020. Se empezó a extender rápidamente por el resto del mundo llegando al menos a 114 países y provocando unas 4000 muertes en el momento en que la OMS la declara como pandemia el 11 de marzo de 2020 (1).

En las últimas dos décadas ha habido 2 brotes de nuevos coronavirus que se han transmitido de animales a humanos. El brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002-2003 causado por SARS-CoV que produjo 8098 casos confirmados con 774 muertes; y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) causado por MERS-CoV, que produjo 2502 casos confirmados con 861 muertes entre 2012 y 2019 (2).

2. CORONAVIRUS

Se trata de una familia de virus ARN monocatenario positivo que infectan a un amplio rango de animales y también a humanos. Fueron descritos por primera vez en 1966 por Tyrell y Bynoe, quienes cultivaron los virus de pacientes que padecían resfriados comunes. Basándose en su morfología esférica y en las proyecciones superficiales que les confieren un aspecto de corona se les denominó Coronavirus (3).

La familia de los Coronavirus se divide en cuatro géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Los Alfacoronavirus y Betacoronavirus infectan sólo a animales mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en seres humanos y gastroenteritis en animales.

Tras realizar técnicas de secuenciación de ADN se determinó que el nuevo SARS-CoV-2 pertenece al género de los *Betacoronavirus* (1).

Cabe destacar que hasta la aparición del SARS-CoV-2 se han descrito 6 tipos de Coronavirus capaces de provocar enfermedades en humanos:

- Cuatro de ellos endémicos: 229E, OC43, NL63, and HKU1. Representan entre un 10 % y un 30 % de las infecciones del tracto respiratorio superior y por lo general, suelen causar enfermedades respiratorias leves con una estacionalidad típicamente invernal.
- Los otros dos corresponden a los brotes mencionados en la introducción de este trabajo y se les considera patógenos emergentes de un reservorio animal. Infectan predominantemente las vías respiratorias inferiores y pueden causar cuadros más graves con una gran morbi-mortalidad: SARS-CoV y MERS-CoV (5).
- El SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

A nivel genético los Alfacoronavirus incluyen a los tipos 229E y NL63, y los Betacoronavirus incluyen a los tipos OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV (2).

2.1 Morfología

La estructura del virión está compuesta principalmente por una nucleocápside (que se encarga de proteger el material genético viral) y por una envoltura externa. En la nucleocápside, el genoma viral está asociado con la proteína de la nucleocápside (N), la cual está fosforilada e insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa.

En cuanto a la envoltura externa, allí se encuentran proteínas estructurales principales denominadas proteínas Spike (S), proteína de membrana (M) y proteína de envoltura (E), además, de proteínas accesorias como por ejemplo la proteína hemaglutinina esterasa (HE).

En cuanto a las funciones de las proteínas principales destacamos: la proteína S provoca la unión del virus con el receptor de la célula hospedadora; la proteína M

mantiene la integridad de la membrana viral y su unión con la nucleocápside; la proteína E formará parte del proceso de ensamblaje y posterior suelta del virus y la proteína N como ya hemos dicho anteriormente es parte de la nucleocápside y se encuentra unida al material genético viral. La proteína accesoria HE se ha detectado sólo en algunos tipos de Betacoronavirus y ayuda en el ensamblaje y propagación viral (4).

2.2 Estructura genética

El genoma de los Betacoronavirus y, más concretamente, de SARS-CoV-2 está compuesto por una única cadena de ARN de polaridad positiva y de unas 30 kilobases (KB) de longitud (4).

Esta cadena de ARN se parece de manera estructural a un ARN mensajero (ARNm) de células eucariotas, puesto que tiene un capuchón metilado (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3' lo que le confiere similitud estructural con las células hospedadoras (5).

Sin embargo, la principal diferencia con los ARN mensajeros de las células eucariotas es que este genoma de SARS-CoV-2 posee al menos seis marcos abiertos de lectura (ORF, *open reading frame*).

Podemos dividir el genoma de SARS-CoV-2 en tres tercios. Los dos primeros tercios (que se encuentran más cercanos al extremo 5') van a codificar para la transcripción y traducción del gen de la replicasa viral. Este gen está constituido por dos ORF (ORF 1a y ORF 1b), los cuales, al comienzo de la infección, se traducirán directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab.

Estas poliproteínas más tarde van a ser procesadas de manera proteolítica con el objetivo de generar 16 proteínas no estructurales (denominadas nsps), las cuales juegan un rol importante en la replicación del genoma viral.

El último tercio del genoma (que se encuentra más cercano al extremo 3') por un lado, codifica los genes para la síntesis de las 4 proteínas estructurales principales: proteína S que a su vez se divide en dos subunidades S1 y S2, proteína M, proteína E y proteína N. Y por otro lado, los genes de las proteínas accesorias (proteína (HE), 3, 7a...). Fig.1 (6).

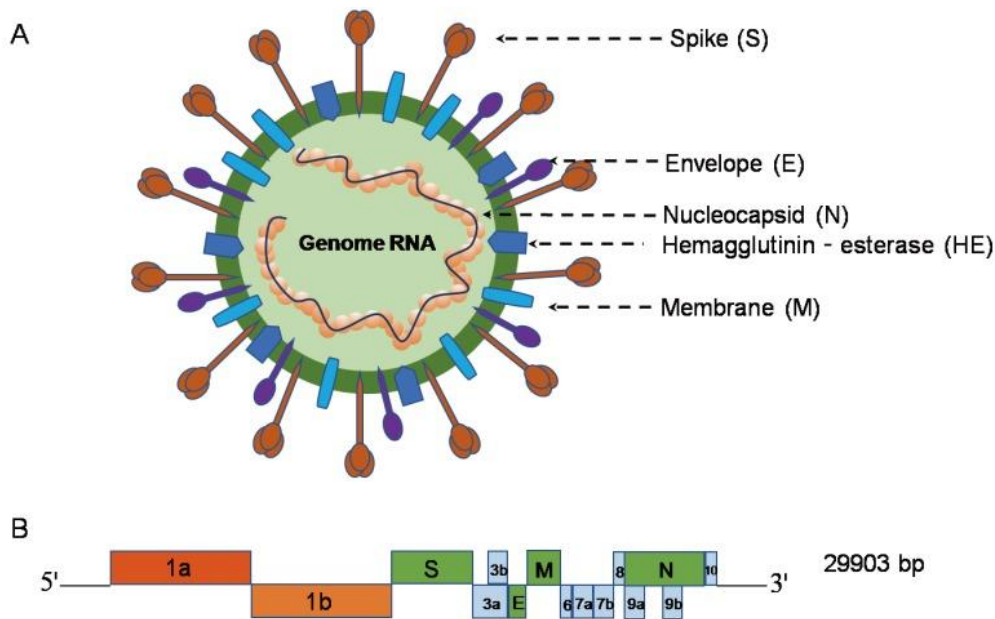


Figura 1. Partícula de SARS-CoV-2 (A) y su genoma (B). Imagen extraída de Jin et al (5).

(A) “Forma y estructura del virión de SARS-CoV-2. Partícula vírica de SARS-CoV-2 que posee una nucleocápside compuesta por RNA genómico asociado a la proteína N, recubierto por una envoltura externa de proteínas estructurales principales S, M y E y otras proteínas accesorias como (HE)” (4).

(B) “Esquema del genoma ARN monocatenario de polaridad positiva de SARS-CoV-2. Hacia el extremo 5’, se codifica el gen de la replicasa viral por medio de ORF 1a y ORF 1b para la traducción de las poliproteínas pp1a y pp1ab. Hacia el extremo 3’, se codifican los genes de las 4 proteínas estructurales principales S, M, E y N (en verde) y las de las proteínas accesorias (en azul). En total el genoma supone 29903 pares de bases (bp)” (5).

2.3 Patogénesis

Distinguimos varias etapas que se han dividido en tres apartados (Fig.2):

- Entrada en la célula huésped
- Traducción y transcripción
- Replicación, ensamblaje y salida del virus

Entrada en la célula huésped

Para que se produzca la infección es necesario que el virus se una a un receptor presente en la superficie de la célula que va a infectar. En la infección por SARS-CoV-2 esta unión tiene lugar entre la proteína S del propio virus y el receptor de la enzima convertidora de la Angiotensina 2 (ECA2).

La ECA2 se encuentra expresada en múltiples regiones del organismo, siendo sus localizaciones principales el epitelio ciliado de los pulmones (células alveolares tipo II) y los enterocitos del intestino delgado. Además, se expresa en las células endoteliales arteriales y venosas y en las células de músculo liso de diferentes órganos (corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago...). Esta unión entre el virus y el receptor nos va a permitir entender el tropismo que sigue SARS-CoV-2 y su relación con la patogenia en los diferentes órganos (4,7).

A nivel fisiológico la enzima ECA2 contribuye a la regulación de la presión arterial en el organismo, puesto que su principal función es convertir la enzima Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Ésta última es un antagonista de la Angiotensina II, por lo que tiene un papel en la regulación y equilibrio de la presión arterial, además de tener cierto efecto anti-oxidante y anti-inflamatorio (7).

En cuanto a la patogénesis de la interacción para el paso intracelular del virus, la subunidad S1 de la proteína S es la encargada de interaccionar y unirse al receptor de la ECA2 por medio del RBD (*receptor binding domain*). Mientras tanto, la subunidad S2 provoca la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped. Para que el virus complete su entrada, la proteína S debe ser procesada por una proteasa (TMPRSS2), la cual se encarga de la escisión de la subunidad S2 en dos puntos diferentes, lo que contribuye a la separación de la unión RBD de S1 con el receptor ECA2 y a la fusión de las membranas, que acaba con el proceso de endocitosis viral en la célula huésped (4,6).

Traducción de genoma viral y transcripción de las proteínas de SARS-CoV-2

Una vez realizada la entrada a la célula huésped, la nucleocápside del virus se libera permitiendo así la salida al citoplasma del ARN viral. Esta secuencia vírica actúa a modo de ARNm y se transcribe directamente el gen de la replicasa viral (hacia el extremo 5' del genoma viral) por medio de los cuadros de lectura ORF 1a y ORF 1ab. Todo esto provoca la síntesis de dos poliproteínas pp1a y pp1b.

Posteriormente, pp1a y pp1ab van a ser procesadas proteolíticamente por proteasas como: quimiotripsina codificada viralmente (3CLpro), proteasa principal (Mpro), proteasas similares a la papaína... Esto va a dar lugar a la producción de las 16 proteínas no estructurales mencionadas anteriormente, las cuales reciben el nombre de nsps designándose de nsp1 a nsp16 (8).

Estas proteínas tienen numerosas funciones. Por una parte, son necesarias para formar el llamado complejo replicasa transcriptasa (RTC), el cual es ensamblado en vesículas

de doble membrana originadas a partir del retículo endoplasmático (RE) y del que hablaremos más adelante (6).

Además, la mayoría de las nsps están implicadas en la replicación y transcripción genómica del virus realizando distintas funciones como: funciones tipo proteasa, RNA polimerasa dependiente de RNA, helicasa, exorribonucleasa, endorribonucleasa y metiltransferasa. Sin embargo, en algunas de ellas todavía no están claras las funciones que desempeñan (como nsp6, nsp7 y nsp8). Se cree que podrían tener algún papel en la desregulación de la respuesta inmune del huésped (8).

Como ya se había mencionado anteriormente, el complejo RTC se encuentra ensamblado en vesículas, y desde allí se encarga de replicar y sintetizar un conjunto de ARNm subgenómicos (sgRNA), que son los encargados de codificar para llevar a cabo la elaboración de las proteínas estructurales principales S, M, E, N y de las proteínas accesorias (hacia el extremo 3' del genoma viral) (4).

Replicación del ARN viral, ensamblaje de las proteínas y salida del SARS-CoV-2 de la célula huésped

En el proceso replicativo del SARS-CoV-2 (así como de otros CoV) su hebra de ARN monocatenario con polaridad positiva (+ssARN) va a servir como molde para sintetizar una copia de ARN monocatenario con polaridad negativa (-ssARN). Es a partir de esta copia de -ssARN desde donde se van a producir, como ya se ha mencionado anteriormente, las poliproteínas pp1a y pp1ab, las cuales, van a ser procesadas y formarán, entre otros, el complejo RTC.

Este complejo RTC, gracias a su actividad replicativa produce de nuevo una copia del genoma +ssARN a partir de la copia creada de -ssARN. El ARN viral que se acaba de sintetizar se va a asociar a la proteína N formando así la nucleocápside viral. Las proteínas estructurales restantes y las proteínas accesorias, expresadas a partir de los sgRNA producidos por el complejo RTC, son elaboradas en las membranas del retículo endoplasmático y posteriormente serán transportadas al aparato de Golgi, donde ocurrirá el ensamblaje con la nucleocápside para formar nuevas partículas víricas.

Desde allí, las partículas viajarán dentro de vesículas hasta la membrana plasmática, y se producirá así, la liberación de nuevas partículas víricas (8,9).

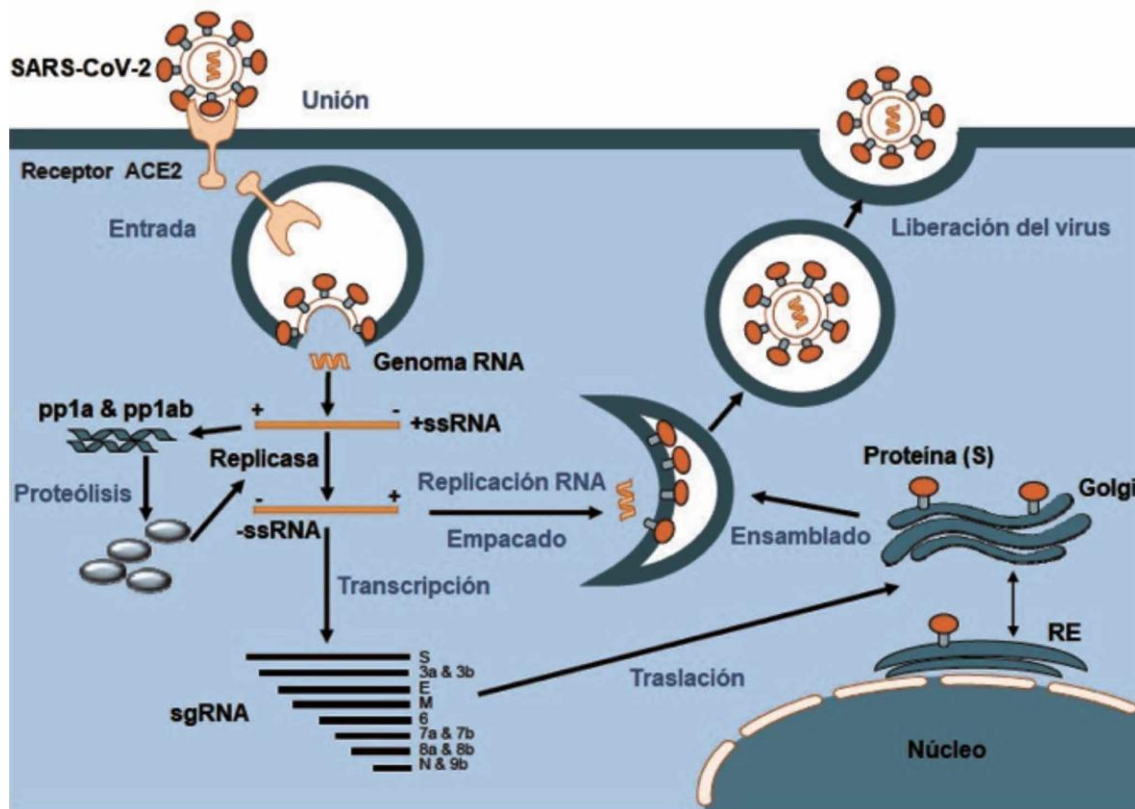


Figura 2. Imagen extraída de Pastrian-Soto (4).

“Mecanismo de patogénesis de SARS-CoV-2: La infección comienza con la unión de la proteína S y el receptor de la ECA2 de la célula huésped. El virus penetra mediante endocitosis y, posteriormente, el ARN viral se libera al citoplasma. Ahí, se traduce directamente gracias a la replicasa viral a las poliproteínas pp1a y pp1ab, que a su vez, sufren el proceso de proteólisis para dar lugar a las 16 proteínas (nsps) del complejo RTC. El complejo RTC replica y sintetiza un conjunto de ARN subgenómicos que codifican para la producción de las proteínas estructurales principales S, M, E y N y para las proteínas accesorias. Todas estas proteínas, junto con la nucleocápside y el material genómico viral serán ensambladas en el aparato de Golgi para formar las nuevas partículas víricas que posteriormente serán liberadas de la célula infectada” (4).

3. RESPUESTA INMUNE FRENTE AL SARS-COV-2

La respuesta inmune del individuo es vital para el control y resolución de la infección por coronavirus, aunque ésta también puede formar parte de la inmunopatogénesis si se descontrola. Distinguimos la respuesta inmune en innata y adquirida.

3.1 Respuesta inmune innata

La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa del organismo. Está constituida por barreras físico-químicas y por componentes celulares y humores. Es la primera que se activa y se encarga de defender al organismo de la infección de una manera no específica.

Para desarrollar la respuesta contra el virus, el sistema inmune innato detecta la infección viral por medio de los denominados receptores de reconocimiento de patrones (*Pattern recognition receptors*; PRRs). Son receptores que identifican estructuras altamente conservadas en muchas especies de patógenos, denominadas PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*). Dentro de los receptores PRRs hay cuatro grandes familias, siendo probablemente la más importante la familia de los Toll-like receptors (TLR). Se trata de receptores que corresponden a proteínas transmembrana con dos dominios, uno exterior que es el que se une con los PAMPs; y un dominio interior que se encarga de iniciar las vías o cascadas de señalización induciendo respuestas biológicas. Activan la transcripción de genes relacionados con la inmunidad. Entre los PAMPs que son reconocidos por los receptores TLR se incluyen lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos de virus, bacterias, hongos y parásitos (4).

En el caso de los coronavirus, se ha descrito que sus PAMPs están asociados al ARN. Cuando la proteína S del virus interacciona con el receptor de la ECA2 de la célula huésped se produce su entrada en ésta mediante un endocitosis. Los TLR3, TLR7, TLR8, y TLR9 detectan el ARN viral a nivel del endosoma. Los principales encargados de la detección del ARN viral a nivel del citoplasma son: RIG-1 (*retinoic-acid inducible gene 1*), el sensor de ARN citosólico y el MDA5 (*Melanoma differentiation-associated gene 5*) (9,10).

Este reconocimiento viral condece a la activación de varias vías de señalización y síntesis de factores de transcripción como: el NF- κ B (*nuclear factor κ B*), el AP-1 (*activator protein 1*), el IRF3 (*interferon response factor 3*) y el IRF7 (*interferon response factor 7*).

El NF- κ B y el AP-1 estimulan la expresión de genes que codifican numerosas proteínas implicadas en la respuesta inflamatoria, incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-12) y quimiocinas (como CCL2 y CXCL8).

El IRF3 y el IRF7 promueven la producción de moléculas IFN tipo I (IFN- α e IFN- β), de gran importancia en las respuestas antivirales, puesto que son capaces de eliminar la replicación y diseminación viral en etapas tempranas de la infección (10).

3.2 Respuesta inmune adaptativa

De la respuesta inmune adaptativa dependen las respuestas inmunes mediadas por los linfocitos B y T, basadas en el reconocimiento específico de antígenos por receptores clonotípicos (inmunoglobulinas de superficie para los linfocitos B y TCR para los linfocitos T) codificados por genes que experimentan reordenamiento durante el proceso madurativo de estas células. Esta respuesta genera otras respuestas específicas contra patógenos concretos, generando, además, memoria inmune.

Las infecciones causadas por coronavirus, en general, están mediadas por linfocitos T, que se activan en el momento que reconocen el patógeno que les es presentado gracias a las células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos). En el momento de la activación se producen mediadores inflamatorios (IFN-I, TNF- β , IL-1, IL-6, CCL2) y probablemente otras partículas como perforinas y granzimas, cuya función es provocar la muerte de las células infectadas por el virus y también parecen tener cierto papel en la regulación de la respuesta inmune.

No se sabe a ciencia cierta lo que ocurre en las infecciones por SARS-CoV y SARS-CoV-2. En la fase aguda de ambas infecciones se ha detectado linfopenia. Se cree que la disminución de linfocitos en estas infecciones se debe a fallos en la activación de los mismos, gracias a múltiples estrategias desarrolladas por el virus para engañar al sistema inmune. Por ejemplo, la supresión del IFN tipo I, que altera la activación de las células dendríticas y, con ello, el proceso de activación, diferenciación y expansión de las células T.

En casos más severos, la gran patogénesis viral es causada por un proceso inflamatorio muy severo que no puede controlar la infección (liberación de mediadores inflamatorios: IFN- α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , CCL2, CCL5...). Este proceso inflamatorio severo provocado por la hiperactivación del sistema inmune se denomina síndrome de liberación de citoquinas (*Cytokine release syndrome*; CRS) y es el responsable de causar mayor daño tisular, principalmente daño pulmonar manifestado por graves neumonías, que culmina en fallo respiratorio (insuficiencia respiratoria aguda o SDRA), e incluso fallo orgánico y muerte. Fig.3.

Así, posiblemente, en la fase tardía de la enfermedad, la respuesta inmune es llevada a cabo principalmente por macrófagos y neutrófilos. Son células que participan en la respuesta inmune innata y son componentes clave en la respuesta inmune adaptativa. Con un estímulo constante causado por la infección viral, estas células continúan produciendo mediadores inflamatorios para reducir la replicación viral, lo que conduce a daño tisular y a una mayor patogénesis. Para evitar esto, es necesario que haya un equilibrio en la respuesta inmune y se produzcan mediadores anti-inflamatorios como IL-10.

Este hecho de poseer mediadores antiinflamatorios se ha constatado en individuos que han tenido la enfermedad de manera leve. En esos casos, el sistema inmune es capaz de controlar la infección y minimizar el daño causado por la respuesta inflamatoria (11). En el artículo publicado por Thevarajan *et al* (12) se describe el caso de un paciente infectado por SARS-CoV-2 con clínica leve que presentaba un aumento de los linfocitos activados TCD4 y TCD8, de las células T foliculares y de las células

secretoras de anticuerpos; mientras que los niveles de las citoquinas inflamatorias y las quimiocinas eran mínimos. Como se ha relatado anteriormente, este perfil no se observa en casos severos de la infección. Aún así, esta variación depende mucho del sistema inmune del individuo y de si pertenece o no a un grupo de riesgo. Por ejemplo, en el artículo publicado por Gong *et al* (13) se realiza un estudio con 100 pacientes (34 con una infección moderada, 34 severa y 32 críticos). Los pacientes con infección severa presentaban una gran producción de IL-10 e IL-6, los pacientes con infección moderada tenían una baja producción de IL-6 y los críticos poseían una IL-6 mayor de 100pg/mL. Los niveles de IL-6 e IL-10 se relacionan con la gravedad de la enfermedad, al igual que los niveles de TNF- α , IL-12, ferritina, el recuento linfocitario, neutrófilos, eosinófilos y procalcitonina. Se observa una reducción de linfocitos TCD4+ y TCD8+ en la sangre periférica pero sí que se encuentran presentes en el infiltrado pulmonar.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, en la infección por SARS-CoV-2 existe una importante respuesta linfocitaria puesto que son células esenciales para el control de la infección. Sin embargo, la respuesta inmune llevada a cabo por estas células también varía de individuo a individuo. Es por ello que el sistema inmune de personas sanas generalmente es capaz de controlar la infección, mientras que ancianos y personas inmunodeprimidas pueden desarrollar una forma más severa, en la que la propia infección y la respuesta inmune se vuelven más intensas.

En los niños, generalmente la infección es leve, moderada o incluso asintomática (lo que dificulta el diagnóstico) (11). En un trabajo desarrollado por Moratto *et al* (14), se demuestra que en niños infectados por SARS-CoV-2, existe una menor activación de células T y una mayor producción de IL-12 e IL-1 β en comparación con la infección en adultos. Gracias a esto, podemos postular la hipótesis de que se puede controlar el desarrollo viral por el sistema inmune sin necesidad de que haya un gran proceso inflamatorio. Algunas de las hipótesis que se han generado acerca de la respuesta en niños se basan en la rápida respuesta del sistema inmune, la posibilidad de que tengan memoria inmune contra coronavirus estacionales que podría producir reacción cruzada con SARS-CoV-2 y la eliminación efectiva y rápida del virus, la síntesis de anticuerpos por las células B y su rápida respuesta debido a su amplia reactividad y que no son selectivos etc.

Tras la eliminación del patógeno gracias al papel del sistema inmune adaptativo, los niveles de mediadores inflamatorios vuelven a su nivel basal y las células retornan a su lugar de origen. Una vez sucede esto los linfocitos son los encargados de generar células memoria.

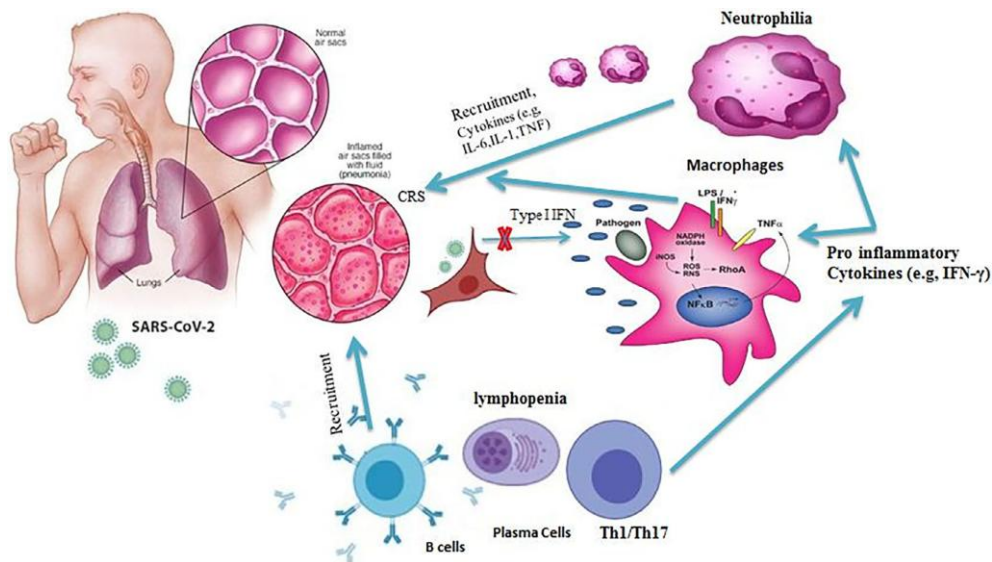


Figura 3. Imagen extraída de Rokni et al (10).

Respuestas inmunes llevadas a cabo por el individuo durante la infección por SARS-CoV-2: El virus entra mediante la unión al receptor de la ECA2, expresado en células diana como por ejemplo las células alveolares tipo II. Estas células infectadas pueden escapar del sistema inmune (IFN tipo I) y replicarse de manera descontrolada.

Se produce un reclutamiento de neutrófilos y monocitos/macrófagos gracias a la liberación de quimiocinas y citoquinas pro-inflamatorias. El CRS (síndrome de liberación de citoquinas) causa daño inmunopatológico a nivel pulmonar, lo que resulta en neumonía. Las células B se diferencian a células plasmáticas y producen anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2 que pueden ayudar a neutralizar a los virus.

La linfopenia que ocurre en la fase aguda de este tipo de infección se puede dar por tres mecanismos diferentes: por la reducción de la producción linfocitaria (linfopoyesis deficitaria), por apoptosis y destrucción de los linfocitos y por la redistribución linfocitaria (como por ejemplo, la unión de linfocitos al endotelio vascular) lo que resulta en una disminución de los linfocitos circulantes (10).

3.3 Memoria inmune

El desarrollo de memoria inmune permite al organismo desarrollar una respuesta más rápida y eficiente que la primera vez que se tuvo contacto con el patógeno. La respuesta es, en este caso, antígeno-específica y la eliminación del patógeno es más efectiva que en la respuesta primaria. En los linfocitos T memoria hay una menor demanda de activación que en las células indiferenciadas pero sí que aparece una proliferación gradual de éstos; mientras que las células B se diferencian rápidamente en células plasmáticas.

Cuando se activan las células T memoria producen mediadores inflamatorios como IFN- γ , CCL3, CCL4, CCL5, etc., los cuales son responsables de la activación y reclutamiento de otros tipos de células. Su proliferación y supervivencia depende de la

estimulación de las citoquinas (como IL-15 e IL-7). Generalmente se trata de células con una vida media que varía entre los 8 y 15 años.

Las células B memoria (normalmente IgG) se diferencian en células plasmáticas (las responsables de producir anticuerpos) o retornan a los centros germinales. También son capaces de producir citoquinas y son células con una vida media larga.

En el proceso infeccioso también se generan anticuerpos neutralizadores, que permanecen tras la infección y se unen directamente al virus para prevenir su entrada en la célula huésped (11).

3.4 Memoria inmune en la infección por coronavirus

Dada la similitud que tiene SARS-CoV-2 con SARS-CoV hay que hablar de la memoria inmune de este último. Se ha visto que el papel de los linfocitos y la generación de memoria son esenciales en los procesos reactivos de SARS. Los anticuerpos generados en las infecciones por SARS son específicos para el RBD (*receptor binding domain*) de la proteína S, demostrando así que se trata de una proteína inmunogénica (11).

Hoffmann et al (15) en su artículo proponen la hipótesis de que los anticuerpos generados en pacientes durante la infección por SARS podrían tener cierto papel protector en la infección por SARS-CoV-2. Se postula que podría haber un bloqueo en la entrada del virus, ya que las células memoria han estado expuestas a la proteína S del SARS-CoV y ésta es muy similar a la proteína S del SARS-CoV-2. Debido a esto quizá podría haber una reducción parcial del ataque viral.

Hay una relación cruzada entre el SARS-CoV-2 y los anticuerpos para el RBD y regiones de S1 de SARS-CoV en los pacientes recuperados de la COVID-19. Sin embargo no hay desarrollo de anticuerpos cruzados para la proteína S de SARS-CoV-2 y SARS-CoV. Estudios en medios in vitro demuestran que los anticuerpos presentes en el plasma de individuos afectados por SARS-CoV-2 no eran capaces de neutralizar la infección por SARS-CoV. En conclusión, todo esto demuestra que, aunque la proteína S es similar en ambos coronavirus, ambas infecciones desencadenan una respuesta inmune diferente.

En cuanto a la producción de anticuerpos en la infección por SARS-CoV-2, la detección de IgM ocurre desde el cuarto día del inicio de los síntomas hasta aproximadamente el día 20 (donde se produce el pico) y después van disminuyendo; mientras que la detección de IgG ocurre desde el día 7 hasta llegar al pico, aproximadamente el día 25, y se mantienen en niveles elevados tras 4 semanas desde el comienzo de la infección.

Está demostrado que la producción de anticuerpos se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad: se observa que los títulos de IgM e IgG son mayores en los pacientes con enfermedad severa, al igual que si comparamos los pacientes de la UCI con aquellos que no ingresaron en UCI (los primeros presentan títulos más altos de IgM e IgG durante el pico de la infección) (11).

Podemos afirmar que los individuos que sufrieron una forma grave de la enfermedad suelen tener una IgG más robusta que los que sufrieron la enfermedad de manera leve, sin embargo, éstos últimos presentaron un pico de IgM más rápido. En ambos

casos, se observa que los niveles de IgM desaparecen 4 semanas después del comienzo de los síntomas (11).

En el trabajo de Long *et al* (16) se hizo seguimiento de 37 pacientes sintomáticos y a otros 37 asintomáticos en la fase temprana de convalecencia (8 semanas desde que se les dio el alta del hospital). Así, podemos ver que los pacientes asintomáticos también producen IgM e IgG, pero los niveles de IgG durante la fase aguda son significativamente mayores en los individuos sintomáticos. Además, y de manera sorprendente, los niveles de IgG disminuyeron en el 93,3% de los asintomáticos y en el 96,8% de los sintomáticos durante la primera etapa de la fase de convalecencia. Finalmente, hay que subrayar que un porcentaje de estos pacientes, se volvieron seronegativos para IgG (40% asintomáticos y 12,9% sintomáticos). Fig.4.

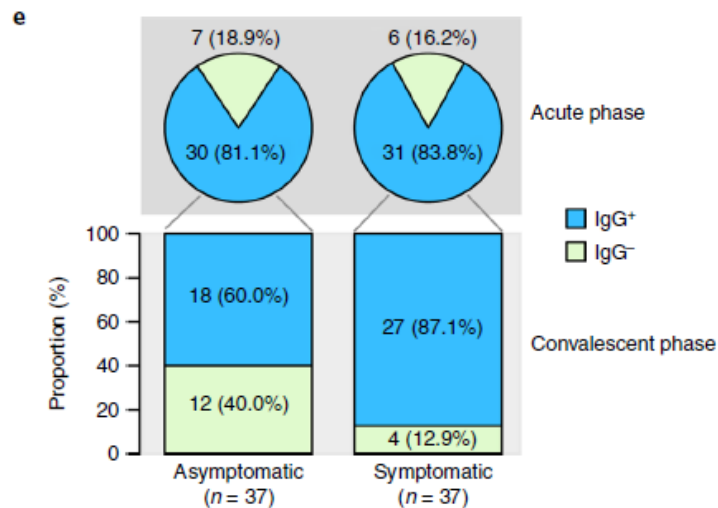


Figura 4. Imagen extraída de Long *et al* (16).

Proporción de IgGs positivas en los pacientes seguidos en fase aguda y en periodo de convalecencia tras la COVID-19 en el estudio del artículo citado.

4. EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

El número de casos de COVID-19 que han sido reportados a la OMS no ha parado de crecer desde el primer caso diagnosticado en diciembre de 2019. La infección se empezó a extender desde el mercado de marisco y animales vivos de Huanan en Wuhan, China, aunque la ruta de infección del primer caso todavía no está clara. El número de casos confirmados en China comenzó a crecer a mediados de febrero de 2020. El 11 de marzo de 2020, la OMS anunció que la enfermedad se ha convertido en una pandemia, con dos millones de casos notificados en todo el mundo y unos 180000 en España. Una semana después, ya había casos reportados de COVID-19 en cerca de 170 países (153517 casos confirmados con 5735 muertes; una tasa de mortalidad aproximada del 3,8%).

En las etapas tempranas de la extensión de la COVID-19 los casos identificados fuera de China eran, prácticamente en su totalidad, viajeros que habían estado en China y después regresaban a sus países. Los principales países que reportaron este tipo de casos fueron: Singapur, Japón, República de Corea, Malasia, Vietnam, Australia, EEUU, Alemania... Desafortunadamente, a mediados de febrero comenzaron a aparecer casos domésticos en Corea del Sur, Italia, Irán y Japón y desde ahí comenzó su expansión generalizada.

En relación con la transmisibilidad de este virus podemos hacer la comparación con las dos epidemias previas por coronavirus. Durante la epidemia de SARS-CoV en 2002-2003 se reportaron unos 8098 casos, de los cuales 774 murieron debido a la infección. En la epidemia por MERS-CoV se calcularon un total de 2519 casos, de los cuales 866 fallecieron. Así, la mortalidad de SARS-CoV-2 (3,8%) es más baja que la de SARS-CoV (10%) y MERS-CoV (37,1%), pero el número de casos reportados no para de subir en todo el mundo.

Numerosos estudios han confirmado que el SARS-CoV-2 puede ser transmitido por personas asintomáticas o con enfermedad leve, lo cual, entre otras cosas, explica la rápida extensión que ha tenido el virus (17).

4.1 Fuente de infección

El brote de esta enfermedad aparece, como ya hemos mencionado anteriormente, en el mercado de Huanan. Al igual que los otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal, y en concreto, parece que todo apunta a que el reservorio del virus es el murciélago.

El murciélago es el reservorio natural de una amplia variedad de coronavirus, incluyendo virus similares a SARS-CoV y a MERS-CoV. En base a esto, se comparó la secuencia genómica de SARS-CoV-2 con el virus del murciélago BatCoV RaTG13 y se mostró un 96,2% de igualdad en la secuencia genómica, lo que sugiere que el BatCoV y el SARS-CoV-2 podrían tener un ancestro común, a pesar de que los murciélagos no eran animales que se vendieran en este mercado de Wuhan (9).

Además, en análisis filogenético y proteico muestra que hay similitudes en los receptores de muchas otras especies animales, lo que nos da entender que pueden

existir, con gran probabilidad, hospedadores intermediarios, siendo uno de los principales sospechosos el pangolín. Es por ello que recientemente, se ha determinado la secuencia de coronavirus aislados de muestras de tejidos congelados de 30 pangolines. Los coronavirus detectados en estos tejidos mostraban una similitud genética de entre el 85 y 92% con el SARS-CoV-2, lo que apoya la hipótesis de que actuase como huésped intermediario y fuente de infección en el mercado de Huanan (9,18).

4.2 Transmisión

SARS-CoV-2 se puede contagiar mediante contacto directo (gotas, aerosoles, contacto estrecho humano-humano) e indirecto (objetos contaminados). Además, los equipos de protección individual (EPIs) que principalmente llevan los profesionales sanitarios también pueden ser un medio de contagio.

La transmisión de humano a humano de SARS-CoV-2 ocurre principalmente mediante gotas respiratorias que se forman cuando el paciente tose, estornuda, habla... Generalmente, las gotas respiratorias no pueden alcanzar los dos metros de distancia ni persistir en el aire durante mucho tiempo. Sin embargo, SARS-CoV-2 es capaz de permanecer intacto y contagioso en los aerosoles (los cuales tienen menos de cinco micras de diámetro) y pueden quedar suspendidos en el aire durante más de tres horas. Por ello, el aislamiento respiratorio, la correcta ventilación de las habitaciones y la aplicación de soluciones desinfectantes pueden ayudar a restringir la propagación mediante aerosoles del virus.

También se puede contraer la COVID-19 si se toca una superficie contaminada con SARS-CoV-2 y después las manos entran en contacto directo con membranas mucosas como los ojos, nariz o boca. Aquí radica la importancia del correcto lavado de manos con agua y jabón y el uso de desinfectantes (19).

En cuanto a la transmisión vertical del SARS-CoV-2, en principio es poco probable. Se han encontrado muy pocos casos de detección del virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y/o leche materna, y en ellos y tras la realización de la PCR al neonato el resultado ha sido negativo. Al inicio de la pandemia se detectaron 2 casos de infección leve por SARS-CoV-2 en neonatos (resultado positivo en PCR), sin embargo y tal cómo se ha dicho antes, no hay una evidencia férrea de que éstos se produjesen por transmisión vertical, si no que parece que la mayoría de las veces que hay transmisión de madre a hijo se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento (20).

4.3 Tasa de ataque secundario

La tasa de ataque primario nos habla de la probabilidad que tiene un individuo perteneciente a una población específica de verse afectado por una determinada enfermedad. Así, la tasa de ataque secundario es un indicador epidemiológico que mide la frecuencia de nuevos casos de enfermedad entre contactos de casos ya

conocidos. Se calcula con la razón entre el número de casos secundarios y el número total de contactos con el mismo caso (caso primario), expresándose el resultado en porcentaje.

Al inicio de la pandemia, en la provincia de Hubei, la transmisión predominante fue la intrafamiliar, incluyendo amigos con un íntimo contacto con los casos: entre el 78 y el 85% ocurrieron de esta manera con un intenso contagio persona-persona. En las agrupaciones de casos en familias otras provincias (Guandong y Sichuan), la tasa de ataque secundario intrafamiliar se estimó entre el 3 y 10% para convivientes de una misma familia. Es relevante añadir que en esa época se celebra el año nuevo chino, siendo éste un importante periodo de celebración y reuniones, lo cual ayudó a la propagación intrafamiliar del virus.

De forma similar, en los casos detectados en EEUU se ha encontrado que esta tasa es de aproximadamente el 0,45% entre contactos próximos y de un 10,5% para convivientes de una misma familia (21).

Hay que destacar, que no todos los casos índice provocan el mismo número de contactos, lo que confirma, al igual que en otras infecciones, que en ésta existen casos de personas que podemos denominar súper-contagiadores, con una altísima capacidad de transmisión del virus a otras personas.

4.4 Número reproductivo básico (R_0)

El número reproductivo básico de una infección es el número promedio de casos nuevos que genera un caso a lo largo de un periodo infeccioso. Si $R_0 > 1$ la infección puede llegar a propagarse de manera extensa en la población.

El número reproductivo básico (R_0) de la COVID-19 fue estimado por la OMS en un rango entre 1,4 y 2,5 en el momento del brote en Wuhan. A día de hoy, se pueden encontrar numerosas publicaciones cuyo objetivo es estimar de manera precisa el R_0 de la COVID-19.

Una revisión reciente realizada por Liu *et al* (22) comparó 12 estudios que habían sido publicados entre el 1 de enero al 7 de febrero de 2020. Estos estudios habían estimado el R_0 para la COVID 19 y entre todos ellos se encontró un rango de valores que iba de 1,5 a 6,68. Los autores de la revisión querían conocer si el R_0 de la COVID-19 era superior al de la infección por SARS. Para ello calcularon la media y la mediana de R_0 estimado por los 12 estudios y concretaron una media final y una mediana de 3,28 y 2,79 respectivamente. Así, finalmente concretaron que el número reproductivo de la infección por SARS-CoV-2 es mayor que el de la infección por SARS-CoV (23).

5. CARACTERÍSTICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La COVID-19 afecta de distintas maneras en función de cada persona, con un espectro clínico varía desde pacientes asintomáticos hasta insuficiencias respiratorias fatales y fallo multiorgánico. El periodo de incubación de esta enfermedad oscila generalmente entre los 2 y 14 días, siendo más frecuente entre los 4 y 7 días después del contagio (2).

“Según el informe de la OMS que se realizó en China los síntomas más frecuentes de entre 55924 pacientes estudiados fueron: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), odinofagia (13,9%), cefalea (13,6%), mialgias o artralgias (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%)” (24).

Las principales manifestaciones que se describen son:

- **Clínica respiratoria:** Se trata, sin duda, del aparato más afectado en esta infección y curiosamente, provoca clínica respiratoria inferior pero apenas superior. La base patogénica de estas manifestaciones se debe a, como ya se ha descrito anteriormente, la unión del SARS-CoV-2 con el receptor ECA2, presente en las células alveolares tipo II y en las células epiteliales de la vía aérea. Así, el virus se une al receptor, entra en ellas y desencadena una cascada inflamatoria que va a ser la responsable de las diferentes manifestaciones. La clínica respiratoria tiene un espectro de manifestaciones variable, que va desde tos seca, disnea, expectoración etc. hasta neumonías bilaterales fatales, fallo respiratorio y SDRA con hipoxia refractaria a tratamiento con oxígeno (25).

Además, es necesario mencionar las numerosas secuelas que deja el virus a nivel pulmonar, una vez se ha pasado la enfermedad. Las secuelas más comunes son: daño alveolar difuso, bronquiectasias por tracción, disminución de la capacidad pulmonar, traqueítis (puede ser iatrogénica debida a ventilación invasiva), fibrosis pulmonar con opacidades en vidrio deslustrado (FIG.5) (26,27).

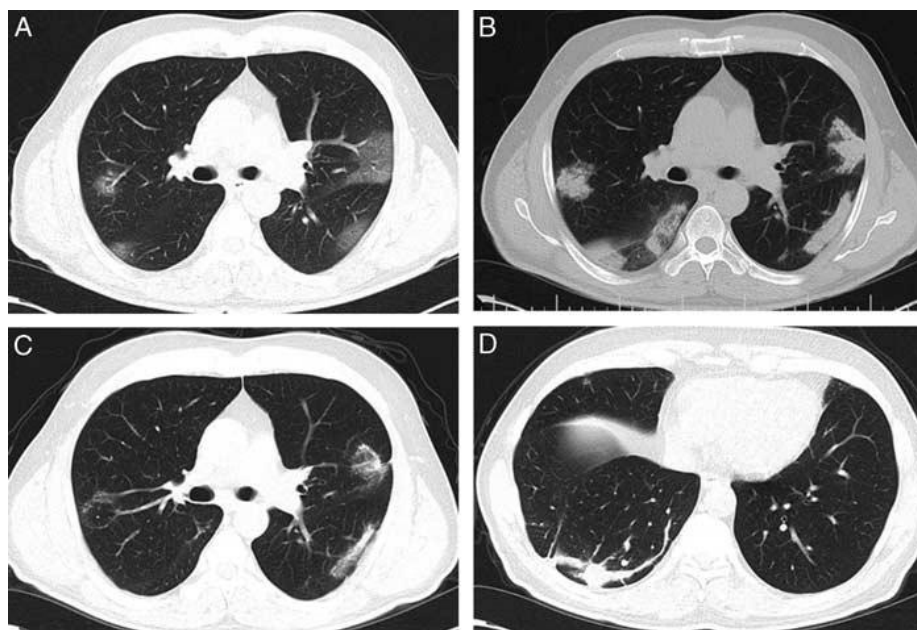


Figura 5. Imagen extraída de Salehi et al (26). Paciente de 56 años con disnea y fiebre de unos días de evolución. El día de su ingreso se realiza el primer TAC torácico (A) que objetiva opacidades bilaterales periféricas en patrón de vidrio esmerilado sugestivas de infección por SARS-CoV-2, cuyo diagnóstico se confirma con PCR en ese momento. El día 11 de ingreso, se realiza nuevo TAC (B) donde se puede ver que las opacidades han sido reemplazadas por consolidaciones aéreas. En el seguimiento del paciente tras el alta se aprecian consolidaciones residuales parenquimatosas y presencia de bandas fibróticas bilaterales (C y D).

- **Clínica neurológica:** En un estudio realizado con 214 pacientes en Wuhan se obtuvo como resultado que, del total de pacientes de la muestra, el 36,4% tuvieron manifestaciones neurológicas, siendo más comunes dentro del grupo de pacientes que padecían infección respiratoria severa. Los síntomas neurológicos principalmente encontrados fueron enfermedad cerebrovascular aguda, disminución del nivel de conciencia y daño muscular (28).

En otro artículo publicado por Asadi-Pooya (29). se realiza una revisión sistemática de síntomas neurológicos encontrados en pacientes con COVID-19 y se encuentra que los síntomas más comunes son: cefalea, mareo, disminución del nivel de conciencia y problemas cerebrovasculares agudos. Así mismo, éstos fueron observados en pacientes con un grado de enfermedad severo puesto que se relacionan con el estado protrombótico que se produce en espectros graves de esta infección. Otras manifestaciones que se pueden dar son: encefalitis, disartria, disfagia etc.

Podemos hablar en este apartado también de la anosmia y la ageusia: ambas se asocian a infecciones virales y la COVID-19 no es una excepción. Hay ya varios estudios que demuestran que el receptor ECA2 se expresa en las células epiteliales de la mucosa oral, lo que nos da una hipótesis acerca del tropismo del virus y este tipo de alteraciones gustativas y olfatorias. El porcentaje de

pacientes que manifiestan anosmia y ageusia está en torno al 5-8%. Éstas pueden presentarse como primer síntoma o durante el curso de la enfermedad, y pueden tardar en recuperarse pasadas varias semanas desde el fin de la infección (30).

- **Clínica cardiovascular:** En este sistema podemos encontrar una gran variedad de manifestaciones puesto que son muchos los estudios que han demostrado que la COVID-19 se asocia con complicaciones cardiovasculares severas, además de que la propia enfermedad afecta más a pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Entre las complicaciones podemos encontrar: miocarditis, infarto agudo de miocardio, fallo cardíaco, miocardiopatía por estrés, arritmias, síndrome coronario agudo, coagulación vascular diseminada (CID) y tromboembolismo venoso. Se están llevando a cabo numerosos esfuerzos por comprender los mecanismos exactos que inducen este tipo de complicaciones. Aunque todavía no están claros, se postula que se deben a una combinación de procesos entre los que destacamos: la propia infección viral y su patogenia, la hipoxemia, la respuesta inmune, la tormenta de citoquinas... (31).
- **Clínica oftalmológica:** Los síntomas más frecuentemente observados en este órgano fueron: conjuntivitis, hiperemia conjuntival, quemosis y epífora. De igual modo, estos síntomas aparecen más frecuentemente en pacientes con enfermedad severa. Además, se ha observado que los pacientes con síntomas oculares tienen un recuento leucocitario mayor y unos niveles más elevados de procalcitonina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa (32).
- **Clínica hematológica:** Con la creciente evidencia clínica se ha confirmado que en los pacientes con COVID-19 podemos encontrar numerosas complicaciones trombóticas (entre un 16 y 49% en pacientes en cuidados intensivos) y un mayor riesgo de sangrado. Encontramos un estado de hipercoagulación que se manifiesta principalmente con la elevación de dímero-D y fibrinógeno, el alargamiento del tiempo total de protrombina y trombocitopenia. Además de las complicaciones causadas por los tromboembolismos, los pacientes pueden llegar a desarrollar incluso una CID durante el transcurso de la enfermedad. Es por todo ello, que algunas guías recomiendan la monitorización de marcadores de la hemostasia en pacientes hospitalizados e incluso la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) puesto que se sugiere que sus efectos anticoagulantes y antiinflamatorios puede mejorar el pronóstico en pacientes con COVID-19 grave (33).
- **Clínica dermatológica:** Se trata del tema principal de este trabajo y que desarrollaremos en los apartados siguientes. La COVID-19 puede afectar a la piel como cualquier otra infección, y es independiente de la etapa y severidad de ésta. De manera general, podemos agrupar las manifestaciones cutáneas en grandes grupos: lesiones acrales, perniosis, lesiones maculares y papulares, erupciones urticariales, lesiones livedoides o necróticas etc. (1).

6. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (34).

Los métodos que nos permiten detectar el SARS-CoV-2 se pueden clasificar en tres estrategias diferentes. A continuación se dará una explicación breve sobre las mismas y se enfrentarán sus principales ventajas y limitaciones:

1. Detección del ARN viral
2. Detección del propio virus mediante la detección de antígenos virales
3. Detección de los anticuerpos generados por el sistema inmune del huésped infectado

6.1 Detección del material genético (ARN viral)

Esta primera estrategia es la que va a utilizar la PCR (Polymerase Chain Reaction). Se trata de una técnica que se usa de manera rutinaria en los laboratorios de todo el mundo, y consiste en amplificar fragmentos de ADN mediante varios ciclos con aumentos y disminuciones de la temperatura. Esto permite obtener grandes cantidades de material genético a partir de pocas secuencias iniciales de ADN. Posteriormente, estas secuencias pueden ser detectadas por fluorescencia.

Para poder amplificar el material genético de SARS-CoV-2 el ARN viral debe ser transformado en ADN mediante el proceso de transcripción inversa. Es por ello que esta técnica recibe el nombre de RT-PCR. Para que esta técnica tenga una buena especificidad es necesario encontrar las regiones únicas de SARS-CoV-2 que las diferencian de otros virus de su misma familia. (Tabla 1)

Para llevar a cabo la técnica es necesario tomar una muestra al paciente, que generalmente se extrae con un hisopo de la nasofaringe, puesto que al ser un virus predominantemente respiratorio encontraremos más cantidad viral en esa zona. Tras ello, se extrae el ARN vírico y se purifica para realizar la transcripción inversa y someterlo a la RT-PCR.

TÉCNICA RT-PCR	
VENTAJAS	LIMITACIONES
Técnica bien establecida.	Debe ser realizada por personal especializado con instrumental especializado para evitar errores.
Adaptable a tantas secuencias diana como sea necesario.	Problemas de reproductibilidad y fiabilidad.
Elevada especificidad puesto que se seleccionan las zonas del genoma a detectar.	Resultados de 2 a 5h (tiempo de espera relativamente largo).
Elevada sensibilidad por el propio proceso de amplificación exponencial.	Técnica relativamente costosa.

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de la RT-PCR. Extraído de Soler (34).

6.2 Detección del virus

En esta estrategia no se lleva a cabo la detección del ARN viral, si no que se detecta el virus mediante la detección de sus antígenos, es decir, las proteínas que lo conforman. Normalmente, estos test van a detectar principalmente la proteína S si se detecta el virus completo o la proteína N para la detección de fragmentos.

Éstos son los llamados test rápidos, que tienen una base simple, pero dependen en gran medida de la solución reactiva que suele estar compuesta por anticuerpos específicos, y la disponibilidad de éstos últimos es limitada. Actualmente ya hay varios test rápidos comercializados para la detección de SARS-CoV-2. Suelen estar basados en tiras reactivas que cuando entran en contacto con la sustancia a detectar provocan un cambio visual (suele ser un cambio de color en la tira). Al igual que en la PCR, la muestra obtenida es nasofaríngea.

DETECCIÓN VIRAL (ANTÍGENOS)	
VENTAJAS	LIMITACIONES
Rapidez en obtener resultados (5-15 min).	Sensibilidad limitada, hay elevada tasa de falsos negativos (si la carga viral es baja no se detecta).
Bajo coste y producción masiva.	Problemas de reproductibilidad entre lote y lote.
Técnica bien establecida que se comercializa para otras aplicaciones.	Problemas de falsos positivos y falsos negativos.
Puede realizarse en el mismo sitio donde se ha tomado la muestra, no requiere personal ni material especializado.	No aporta información sobre la cantidad de virus presente en el organismo, da una respuesta cualitativa tipo SÍ/NO.
Puede diagnosticar la enfermedad desde el primer día si se consigue una sensibilidad adecuada.	

Tabla 2. Ventajas y limitaciones de la detección del virus por medio de antígenos. Extraído de Soler (34).

6.3 Detección de anticuerpos producidos por el sistema inmune del infectado

Este tipo de test detecta el virus de manera indirecta a través de la medición de los anticuerpos generados por la respuesta inmune del huésped. Podemos realizarlos mediante:

- Venopunción: Se trata de una serología tradicional mediante la técnica ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*; técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, como por ejemplo un cambio de color). (Tabla 4).

- Punción en el dedo: Es el test rápido de anticuerpos por inmunocromatografía en sangre capilar. (Tabla 3).

Se trata de una buena estrategia, puesto que, a diferencia de los dos anteriores no es necesario que la infección esté activa en el momento del diagnóstico y poseen capacidad para detectar tanto la IgM como la IgG, por lo que permiten distinguir entre infección activa o contacto previo con el virus. Tiene especial interés puesto que SARS-CoV-2 puede tener un periodo de incubación de hasta 14 días y que hay una gran cantidad de pacientes que pasan la infección de manera asintomática.

Para llevar a cabo esta técnica se pone en contacto el suero del paciente con antígenos del virus, de forma que si hay anticuerpos en el suero del paciente reaccionarán con los antígenos específicos. Para la obtención de suero es necesario, como hemos dicho anteriormente, o bien realizar una extracción de sangre venosa, o bien usar una muestra de sangre capilar.

DETECCIÓN ANTICUERPOS (MUESTRA CAPILAR)	
VENTAJAS	LIMITACIONES
Obtención rápida de resultados (5-15 minutos).	Sensibilidad limitada, hay elevada tasa de falsos negativos.
Muestra de sangre capilar, por lo que es una prueba poco invasiva.	Problemas de reproductibilidad entre lote y lote.
Técnica bien establecida y que se puede adaptar según la disponibilidad de antígenos.	Dependiente del sistema inmune, que generalmente requiere unos pocos días para activarse y producir anticuerpos.
Bajo coste y posibilidad de producción masiva.	Variabilidad interindividual debido a la respuesta inmune de cada individuo.
Puede realizarse en el mismo sitio donde se ha tomado la muestra, no requiere personal ni material especializado.	No aporta información sobre la cantidad de virus presente en el organismo, da una respuesta cualitativa tipo SÍ/NO.

Tabla 3. Ventajas y limitaciones de la detección de anticuerpos en muestra de sangre capilar. Extraído de Soler (34).

DETECCIÓN ANTICUERPOS (MUESTRA VENOSA)	
VENTAJAS	LIMITACIONES
Aporta información cuantitativa, mide los niveles de anticuerpos.	Dependiente de la activación del sistema inmune y de la variabilidad individual.
Elevada sensibilidad en la detección de anticuerpos (tanto IgM como IgG).	Los resultados tardan unos días en estar disponibles.
Técnica bien establecida y que se realiza diariamente.	Requiere personal sanitario cualificado que realice la extracción. Debe realizarse en ámbito hospitalario.
Se puede realizar a la misma vez que una determinación analítica de rutina.	Prueba más invasiva.
	Mayor coste y trabajo humano.

Tabla 4. Ventajas y limitaciones de la detección de anticuerpos en muestra de sangre venosa. Extraído de Soler (34).

7. TRATAMIENTO

Actualmente, no existe todavía un tratamiento que funcione específicamente contra la COVID-19 en pacientes graves. El objetivo terapéutico se basa en la estabilización y manejo sintomático mediante soporte respiratorio, fluidoterapia y el uso de ciertos fármacos existentes para otras enfermedades que parecen tener cierto efecto contra SARS-CoV-2.

Afortunadamente, en los últimos meses se han aprobado tres vacunas contra la COVID-19 y muchos países han comenzado a vacunar a parte de su población, hablaremos de ellas al final de este apartado.

En cuanto a la terapia farmacológica para el tratamiento podemos clasificarla en cinco grandes grupos:

1. Antivirales
2. Antimaláricos
3. Anticoagulantes
4. Plasma con anticuerpos terapéuticos
5. Inmunomoduladores

7.1 Fármacos

1. Antivirales

- **Lopinavir/ritonavir (LPV/r):** Se trata de una combinación de inhibidores de la proteasa aprobado para el tratamiento del VIH. Se utilizó al principio de la emergencia por COVID-19 en pacientes con síntomas no demasiado severos, puesto que experiencias previas con SARS-CoV y MERS-CoV sugerían que podía mejorar ciertos parámetros clínicos. Sin embargo y con el desarrollo de estudios en este campo, se ha visto que no proporciona mejoras significativas en comparación con el tratamiento estándar (35).
- **Remdesivir:** Se trata del único medicamento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para la lucha contra la COVID-19. Se desarrolló en primera instancia como tratamiento contra el Ébola. Es un análogo de la adenosina que interfiere con la polimerización del ARN viral. Se utiliza en pacientes con importante afectación a nivel respiratorio, y ha demostrado que puede acelerar el tiempo de recuperación en algunos pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo por el Instituto Nacional de la Salud de EEUU (NIH) con 1063 pacientes se objetivó que en el brazo del Remdesivir había un 31% más de rapidez en la recuperación que en el grupo del placebo ($p < 0,001$). La mortalidad también se vio reducida en el brazo del Remdesivir pero no fue un resultado estadísticamente significativo (8% vs. 11,6%; $p = 0,059$) (36).
- **Plitidepsina:** Se trata de un compuesto con actividad antitumoral, antiviral e inmunosupresora. Actúa inhibiendo la proteína eEF1A (*eukaryotic translation elongation factor 1A*) que podría interaccionar con varias proteínas de SARS-CoV-2. Parece tener resultados prometedores tanto in vitro como en estudios en ratones pero actualmente aún se encuentra en fase II de ensayo clínico (37).

2. Antimaláricos

La Cloroquina y la Hidroxicloroquina son dos medicamentos antimaláricos clásicos. Ambos tienen efecto neutralizando la entrada del virus a través del endosoma puesto que atacan al pH de éste. Además también ha demostrado beneficios anti-inflamatorios e inmunomoduladores en infecciones virales. Es por ello que al comienzo de la pandemia fueron ampliamente utilizados. Sin embargo, y tal como ocurrió con el LPV/r se realizó un gran estudio con datos de hospitales de todo el mundo para valorar su eficacia, y se demostró que la utilización de estos fármacos, en asociación o no con Azitromicina, provocaban un aumento del riesgo de muerte intrahospitalaria y un aumento de arritmias ventriculares en los pacientes debido a que ambos provocan alargamiento del intervalo QT. Un estudio llevado a cabo por un hospital de Nueva York reportó este alargamiento del intervalo QT de 435 +/- 24 ms hasta un valor de hasta 463 +/- 32 ms ($p < 0,001$) entre los días 1 y 3 de terapia (38).

3. Plasma con anticuerpos terapéuticos

Se está estudiando la posibilidad de utilizar plasma con anticuerpos de pacientes recuperados de la infección por SARS-CoV-2 para tratar la COVID-19. Se estima que es necesario extraer anticuerpos de al menos tres personas recuperadas para llevar a cabo este proceso. Sin embargo, el periodo de tiempo entre la pandemia y la realización de estudios que puedan reflejar la utilidad de este método es breve, y por tanto, todavía se trata de una posible terapia experimental (36).

4. Anticoagulantes

Tal y como se ha explicado anteriormente en el apartado de manifestaciones clínicas, la COVID-19 muestra una alteración progresiva de ciertos parámetros inflamatorios y de la coagulación que conduce a un estado de hipercoagulabilidad. Es por ello, que una parte importante del manejo de estos pacientes se basa en el uso de heparina de bajo peso molecular debido a sus propiedades anticoagulantes. Se puede comenzar a usar cuando los pacientes ya presentan neumonía y tienen que estar encamados mucho tiempo, puesto que disminuye el riesgo de tromboembolismos venosos; o bien usarse en estadios más avanzados, principalmente en pacientes hospitalizados con fenómenos trombóticos como consecuencia de la hiperinflamación que sufren en su organismo. En resumen, parece fundamental llevar a cabo profilaxis farmacológica en este tipo de pacientes con enfermedad severa, con el objetivo de evitar posibles complicaciones trombóticas (35).

5. Inmunomoduladores

Hay numerosas evidencias de que una parte importante del daño provocado por SARS-CoV-2 se relaciona con una respuesta inflamatoria alterada y, en algunos pacientes, con una liberación anormal de citocinas proinflamatorias como IL-6, IFN- γ , TNF- α ...

Por esta razón, y basados en experiencias anteriores con SARS-CoV y MERS-CoV, se están utilizando numerosos medicamentos con propiedades moduladoras del sistema inmune. Nombraremos algunos de los más importantes que están siendo utilizados y bajo estudio para comprobar su nivel de eficacia:

- 5.1. Corticoides:** Se trata de medicamentos anti-inflamatorios ampliamente utilizados en numerosas patologías. Son fármacos que deben manejarse con precaución, puesto que inhiben la inflamación pero pueden llegar a disminuir la respuesta inmune y aumentar el riesgo de infecciones. Se utilizan principalmente en ciclos cortos en pacientes con SDRA, puesto que parecen que en éstos disminuyen el riesgo de muerte en comparación con aquellos que no reciben corticoides.
- 5.2. Tocilizumab:** Es un antagonista del receptor de la IL-6 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y para el CRS. Tal y como veíamos en el apartado de patogenia del virus, los pacientes con la COVID-19 que presentan CRS tienen niveles elevados de citoquinas como IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ... Por ello se ha sugerido como posible diana terapéutica en pacientes graves con CRS.
- 5.3. Otros:** Anakinra (antagonista del receptor de IL-1, que además reduce niveles de IL-6, IL-18 y reactantes de fase aguda como PCR y ferritina), Baricitinib (inhibe la vía JAK, la cual traduce la señalización de una serie de citoquinas y factores del crecimiento involucradas en la inflamación y la respuesta inmune), Interferon, Siltuximab (inhibidor de la IL-6)... (35,36).

7.2 Vacunas

Desde que la enfermedad por SARS-CoV-2 comenzó a extenderse por todo el mundo, comenzó una ardua carrera por conseguir una vacuna eficaz contra la enfermedad. A día de hoy, hay más de 170 vacunas candidatas, y casi 30 de ellas realizando ya estudios en seres humanos (39).

Sin embargo y por el momento sólo hay cuatro aprobadas que ya se están utilizando. Ambas son vacunas que contienen ARNm. Funcionan introduciendo una secuencia de ácido nucleico que hace de “código” para que la “maquinaria celular” fabrique la proteína antigénica del patógeno en cuestión. Esta proteína es, posteriormente, presentada en la membrana celular y reconocida por el sistema inmune, que genera inmunidad contra el agente infeccioso.

- BNT162b2 de Pfizer/BioNTech: Es una vacuna de ARNm con nucleósidos modificados. Está formulada en nanopartículas de lípidos, lo cual hace posible que entren en las células del huésped y provoca la expresión de la proteína S del SARS-CoV-2. Se administra en dos dosis con un intervalo de 21 días entre ambas. Fue la primera vacuna aprobada por la Agencia Europea del Medicamento el 21 de diciembre de 2020 y a los pocos días se comenzó a distribuir por Europa (40,41).
- mRNA-1273 de Moderna: Al igual que la anterior, es una vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas de lípidos que induce la expresión de la proteína S de SARS-CoV-2. Se administra en dos dosis con un intervalo de 28 días entre ambas dosis. Fue comercializada el 6 de enero de 2021 tras la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (42).
- ChAdOx1 de Oxford/AstraZeneca: Se trata de una vacuna con vector viral, adenovirus de chimpancé que contiene la secuencia genética de la proteína S

de SARS-CoV-2. Fue autorizada por la AEM el 1 de febrero. Se administra en dos dosis con una separación de entre 4 y doce semanas. Parece tener una eficacia menor en gente mayor, por lo que se está priorizando su uso en personas entre 18 y 65 años (43,44).

- Ad26.COV2-S de Janssen: Al igual que la anterior, es una vacuna de vector viral de adenovirus de chimpancé con información para codificar la proteína S del SARS-CoV-2. La FDA estadounidense aprobó esta vacuna a principios del mes de marzo, y la AEM a mediados de mes. Se trata de la primera vacuna monodosis, lo cual puede ser una gran ventaja para su administración y distribución (44).

Hay que señalar que todas tienen un perfil parecido en cuanto a efectos adversos y su frecuencia, siendo los más comunes: dolor, eritema, edema y hematoma en el lugar de inyección, fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, diarrea, astenia, mialgias, artralgias, adenopatías etc.

8. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La pandemia por SARS-CoV-2 se ha ido extendiendo rápidamente a nivel mundial desde marzo de 2020. Al inicio de la pandemia se hizo un gran esfuerzo por detectar, al igual que otras manifestaciones, aquellas de índole cutánea provocadas por este nuevo coronavirus, con el objetivo de encontrar patrones de afectación y poder detectar más rápida y tempranamente la enfermedad.

Sin embargo, los datos actuales aún son pocos, debido a la disminución de las consultas de dermatología durante la pandemia, la falta de vigilancia ante este tipo de clínica y la gran variabilidad de la misma, lo que dificulta la recogida de datos. Todo ello hace difícil conocer de manera exacta la prevalencia de las manifestaciones cutáneas en la COVID-19, lo que queda reflejado en la amplia variación de la prevalencia de los diferentes estudios incluidos en esta revisión, que van desde el 0,2 al 20,4% (45).

Además, y conforme ha ido avanzando la pandemia, no sólo se ha visto que el propio virus provoca lesiones cutáneas, sino que también pueden verse provocadas por algunos de los tratamientos utilizados y como consecuencia del uso repetitivo de algunos de los componentes de los equipos de protección individual (EPIs).

En este trabajo realizaremos una revisión sistemática de artículos publicados que recojan:

- Manifestaciones cutáneas provocadas por la infección del SARS-CoV-2
- Manifestaciones cutáneas como reacciones adversas medicamentosas

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Se han asociado diferentes patrones de manifestaciones cutáneas con la COVID-19. Estos patrones aparecen en distintos momentos en el curso de la enfermedad, tienen diferente duración, severidad y pronóstico. Los diferentes patrones normalmente no coexisten en el mismo paciente, y son muy infrecuentes aquellos casos que desarrollan más de un patrón.

Posible patogénesis de la COVID-19 en la piel

Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 provoca alteraciones en la piel todavía no están bien definidos, aunque se postulan diferentes teorías.

Una de éstas propone que las partículas del virus que están presentes en los vasos sanguíneos de los pacientes con COVID-19 pudieran provocar vasculitis linfocítica, similar a la observada en los cuadros de arteritis trombofílica inducida por complejos inmunes activados por citoquinas en el contexto de la inflamación.

Otra de las teorías describe la posibilidad de que los queratinocitos puedan ser diana secundaria del SARS-CoV-2 tras la activación de las células de Langerhans, que provocan vasodilatación y edema, constituyendo la puerta de entrada de la infección en la piel. (Fig.5).

Hay que mencionar que el ECA2 se encuentra expresado en los diferentes estratos de la piel. Xue *et al* (46) realizan un análisis de la expresión de ARNm de ECA2 en los diferentes tipos celulares en la piel, e identifican una mayor expresión de ECA2 en los queratinocitos diferenciados y en las células del estrato basal comparando con otras células de la piel como por ejemplo fibroblastos, melanocitos etc. Los resultados fueron estudiados por inmunohistoquímica que efectivamente confirmó la presencia de queratinocitos ECA2-positivos en el estrato basal, el espinoso y el granuloso de la epidermis. Esta clara expresión de ECA2 en la piel sugiere que si el SARS-CoV-2 es capaz de alcanzar el receptor ECA2 a este nivel, por ejemplo a través de piel dañada, pudiendo infectar a los queratinocitos (47,48).

Adicionalmente, Magro *et al* (49) describen el papel de la vasculopatía trombogénica pauciinflamatoria con depósito de componentes del complemento como C5b-9 y C4b en lesiones cutáneas.

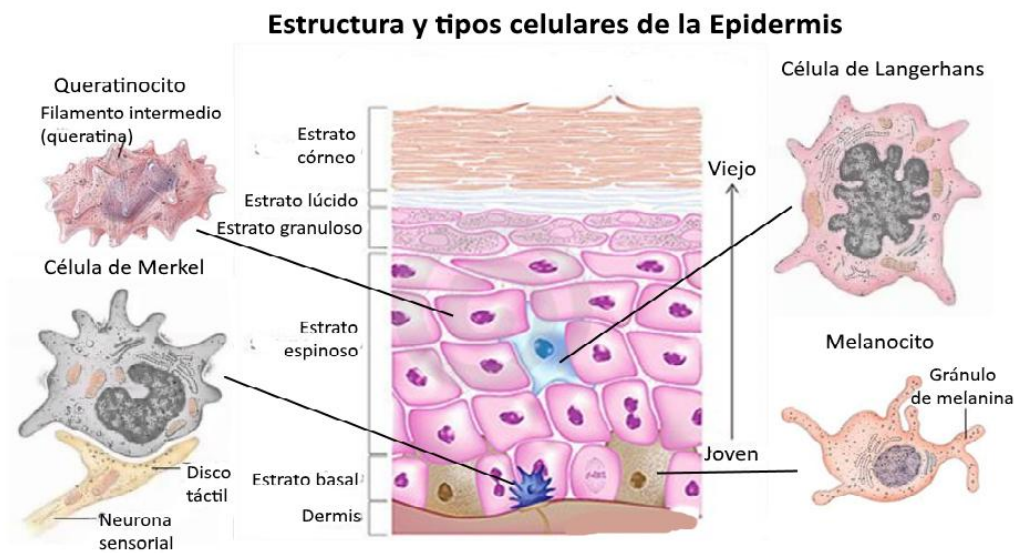


Figura 6. Recuerdo de la estructura y los tipos de células de la epidermis (50).

Tras realizar la revisión de los artículos más importantes publicados hasta la fecha se han clasificado los síntomas en seis grandes grupos que procederemos a explicar:

1. Exantemas maculares y papulares o morbiliformes
2. Lesiones urticariformes (urticaria)
3. Erupciones vesiculares
4. Perniosis
5. Petequia/púrpura
6. Patrón livedoide/necrosis

1. EXANTEMAS MACULARES Y PAPULARES O MORBILIFORMES

Los exantemas maculares y papulares hacen referencia a erupciones cutáneas eritematosas, cuyas lesiones principales son máculas casi siempre eritematosas o ligeramente sobreelevadas (pápulas). El término morbiliforme hace referencia a aquel exantema que se asemeja al causado por el sarampión. En general, son lesiones de aparición brusca y predominan en tronco.

Se trata del grupo de lesiones más prevalente dentro de las manifestaciones cutáneas producidas por la COVID-19, llegando incluso su prevalencia al 47% en determinados artículos incluidos en esta revisión (tabla 4), aunque se ha descrito un amplio rango de la misma (51,52).

Se trata de un grupo amplio de lesiones heterogéneas, algunos de ellas mostraban un patrón de distribución perifolicular con grados variables de descamación, otras tienen un patrón pitiriasis rosada like y también se han reportado casos aislados de infiltrados papulares que se asemejan al eritema elevatum diutinum o al eritema multiforme (53,54).

Anatómicamente, predomina su extensión dispersa por el tronco, flexuras y extremidades y menos frecuentemente afecta a mucosas, palmas y plantas. Aproximadamente la mitad de los pacientes asocian prurito (52). Suele aparecer de manera concomitante con el resto de síntomas de la infección, aunque se han descrito casos en determinados grupos de pacientes de aparición más tardía (55). Por lo general, dura un corto período de tiempo (entre 6 y 11 días) y suele aparecer en gente de mediana-avanzada edad (45,51,52,56). Así, se asocia con un curso más severo de la enfermedad, tal y como podemos ver en el artículo de Galván *et al* que reportan un 2% de mortalidad dentro de la muestra de este tipo de pacientes (51).

Histológicamente, encontramos diferentes patrones de afectación, que Rubio-Muñiz *et al* relacionan con el momento de aparición de los síntomas. Así, los exantemas que aparecen más precozmente presentan moderada espongirosis epidérmica e infiltrado linfocítico perivascular con eosinófilos en la región de la dermis. Por otro lado, los exantemas de aparición tardía muestran también un infiltrado linfocítico perivascular pero con presencia de histiocitos y fibras colágenas y desprovistos de depósitos de mucina(57). De manera adicional Reymundo *et al*, también reportan un leve infiltrado linfocítico perivascular en las biopsias de piel de los pacientes estudiados (58).

Finalmente, hay que mencionar que Herrero-Moyano *et al* lanzan la hipótesis de que la tormenta de citoquinas producida por la hiperactivación del sistema inmune podría estar detrás de la aparición de este tipo de exantemas maculares y papulares, especialmente los de debut tardío.



Figura 7. Caso confirmado de exantema macular y papular pitiriasis rosada like. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).



Figura 8. Caso confirmado de exantema macular y papular de distribución perifolicular. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).



Figura 9. Caso confirmado de exantema macular y papular eritema multiforme like. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).

Artículo	País	Incidencia	Asociación con otros síntomas	Particularidades
Galván-Casas <i>et al</i> (51).	España	176 casos de 375 pacientes (47%)	Suelen aparecer a la misma vez que otros síntomas	Distribución perifolicular, pitiriasis rosada-like y casos aislados semejantes al eritema diutinum o multiforme
Herrero-Moyano <i>et al</i> (59).	España	8 pacientes dentro de una muestra de 1176. Los 8 (100%) presentaron exantema macular y papular	Todos los casos son de aparición tardía con respecto a otros síntomas de la infección	Dudan si atribuir las lesiones al propio virus o a los tratamientos usados en estos pacientes. Tronco afectado en todos
Reymundo <i>et al</i> (58).	España	7 pacientes dentro de una muestra de 18. Los 7 con exantema macular y papular	Todos los casos son de aparición tardía con respecto a otros síntomas de la infección (media de 27,85 días)	No reportadas
Rubio-Muñiz <i>et al</i> (57).	España	10 casos de 34 pacientes con manifestaciones cutáneas (29,4%)	La mayoría aparecen en etapas tardías de la infección	Distinguen la histología de los exantemas de aparición precoz y los de aparición tardía
Ahouach <i>et al</i> (60).	Francia	Exantema macular y papular en paciente de 57 años	Aparece exantema dos días tras la fiebre y al mismo tiempo que la tos seca	Afecta tronco pero también extremidades y plantas
Sachdeva <i>et al</i> (61).	Italia	2 de los 3 casos presentaban exantema macular y papular	Uno de ellos aparece al mismo tiempo y otro 10 días después	Afectación de tronco y piernas

Tabla 4. Lesiones maculares y papulares en pacientes con la COVID-19.

2. LESIONES URTICARIFORMES

Este tipo de lesiones se caracterizan por la presencia de placas migratorias, bien delimitadas, eritematosas y pruriginosas. Se producen por la liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas como resultado de la activación de mastocitos y basófilos en la dermis, lo que causa vasodilatación y edema (52).

Se trata de un grupo de lesiones también bastante prevalente dentro de las manifestaciones cutáneas por la COVID-19. Encontramos un amplio rango de prevalencia comparando estudios con un tamaño muestral pequeño (del 7 al 40%) (52). Sin embargo, si revisamos los artículos de Galván Casas *et al* (375 pacientes) y el de Zhao *et al* (507 pacientes) encontramos una prevalencia de lesiones urticariformes del 19 y del 16,37% respectivamente (tabla 5) (48,51).

Estas lesiones se distribuyen principalmente por el tronco, con extensión frecuente a extremidades y cara, y suelen resolverse en torno a los 7 días (54). Afectan principalmente a gente de mediana edad (51,57). Suelen aparecer simultáneamente a los síntomas generales y respiratorios de la infección, aunque también se han reportado casos en los que el exantema urticariforme es la primera manifestación de la infección (53,56).

Histológicamente, el estudio de este tipo de lesiones ha sido escaso, pero en uno de los casos estudiados por Fernández-Nieto *et al* se reporta edema a nivel de la dermis superficial e infiltrado linfocítico perivascular con presencia de eosinófilos. Finalmente, señalar que en el caso de esta paciente se añadieron antihistamínicos orales, con una mejoría clínica y sintomática en el plazo de 5 días (62).

En cuanto a la causa de aparición de este tipo de lesiones se postula que puedan deberse a la hiperactivación del sistema inmune o a la acción directa del SARS-CoV-2 (52). Además, las lesiones urticariformes pueden aparecer en el marco de reacciones adversas debidas al tratamiento de la infección o en relación a los EPIs.



Figura 10. Caso confirmado de exantema urticariforme. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).

Artículo	País	Incidencia	Asociación con otros síntomas	Particularidades
Galván-Casas <i>et al</i> (51).	España	73 casos de 375 pacientes (19%)	Generalmente aparecen al mismo tiempo que otros síntomas	El 92% de los pacientes reportan prurito
Rubio-Muñiz <i>et al</i> (57).	España	4 casos de 34 pacientes (11,8%)	Generalmente aparecen al mismo tiempo que otros síntomas	No reportan
Recalcati <i>et al</i> (63).	Italia	88 pacientes con COVID-19. De los 18 con lesiones cutáneas, 3 (16,7%) con lesiones urticariformes	No reportado	El tronco es la localización principal
Askin <i>et al</i> (64).	Turquía	210 pacientes con COVID-19. De los 52 con lesiones cutáneas, 7 (13,5%) con lesiones urticariformes	No reportado	Lesiones distribuidas por todo el cuerpo
Zhao <i>et al</i> (48).	China	83 pacientes de 507 (16,37%)	Describen un promedio de aparición de 9 días después del inicio de los otros síntomas	Localizadas en tronco o dispersas por todo el cuerpo
Henry <i>et al</i> (65).	Francia	Paciente de 27 años con erupción urticariforme	Primer signo de la infección por SARS-CoV-2	Debut de la erupción sin otros síntomas hasta dos días después que comienza con tos y fiebre

Tabla 5. Lesiones urticariformes en pacientes con la COVID-19.

3. ERUPCIONES VESICULARES

Se trata de erupciones cuya característica principal es la presencia de vesículas, pequeñas lesiones elevadas menores a 5 milímetros que contienen líquido de aspecto claro y aparecen en la epidermis. Si son de mayor tamaño (mayores a 5 milímetros) se les denomina ampollas y suelen aparecer en grupos. Algunos autores se refieren a ellas como lesiones varicela-like (45,52).

Este grupo de lesiones es menos prevalente que los dos anteriores, observándose una incidencia más similar entre los diferentes estudios, oscilando entre el 3,77 y el 15% (Tabla 6) (52). Nuevamente, se revisan los artículos de Galván Casas *et al* (375 pacientes) y el de Zhao *et al* (507 pacientes) y encontramos una prevalencia de lesiones vesiculares del 9 y del 13,02% respectivamente (48,51).

Este tipo de exantema se distribuye principalmente por el tronco, aunque también se han reportado casos en extremidades. Afecta a gente de mediana edad y se relaciona con una intensidad moderada de la infección. Fernández-Nieto *et al* realizan un estudio con 22 pacientes en los que consiguen caracterizar el tipo de erupción. Así, en el 75% de los pacientes encontramos un patrón difuso polimorfo mientras que en el otro 25% las lesiones eran monomorfas y estaban localizadas (66). En cuanto a su aparición en relación a otros síntomas de la enfermedad, los diferentes estudios revisados difieren. El artículo de Galván Casas *et al* (51) defiende que en la mayoría de los pacientes las lesiones vesiculares aparecen al mismo tiempo que los otros síntomas sistémicos de la COVID-19, pero en un 15% aparecen antes. Sin embargo, los estudios de Marzano *et al*. y Fernández-Nieto describen la aparición de las lesiones cutáneas después del inicio de otros síntomas, entre 3 y 14 días después (66–68). Finalmente, la duración de estas erupciones se estima entre 8-10 días y en más de la mitad de los pacientes asocia prurito y en menor porcentaje dolor o sensación de quemazón (6,21–23).

A nivel histológico encontramos, una vez más, muy pocos casos descritos. Destaca el estudio realizado por Marzano *et al* (17) en 22 pacientes italianos con este tipo de lesiones. A 7 de ellos se les realiza biopsia y en ella se objetivan hallazgos compatibles con una infección viral: hiperqueratosis en cesta; epidermis ligeramente atrófica y degeneración vacuolar de la capa basal con queratinocitos multinucleados, hiper cromáticos y células disqueratóticas (apoptóticas). En el estudio de Fernández-Nieto *et al* (66) se realizan dos exámenes histológicos y ambas muestran vesículas intraepidérmicas con moderada acantolisis y queratinocitos hinchados.

De la misma manera que en apartados anteriores, encontramos diferentes teorías acerca de los posibles mecanismos fisiopatológicos de estas lesiones. Nuevamente se postula la teoría de la hiperactivación del sistema inmune con liberación de citoquinas. Además, el mismo estudio (Criado *et al*.) también contempla la posibilidad de que las lesiones vesiculares sean producidas por efecto citopático directo del SARS-CoV-2 sobre los vasos endoteliales dérmicos, de manera similar a los que causa la familia *Herpesviridae* (69).

Finalmente, nos parece de relevancia mencionar que las erupciones vesiculares, a diferencia de las lesiones maculares y papulares o las urticariformes no se han descrito

como reacciones adversas al tratamiento de la COVID-19, lo que las convierte en manifestaciones cutáneas “específicas” de la infección, pudiéndonos ser de utilidad en su diagnóstico.



Figuras 11 y 12. Caso confirmado de exantema vesicular o varicela like. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).

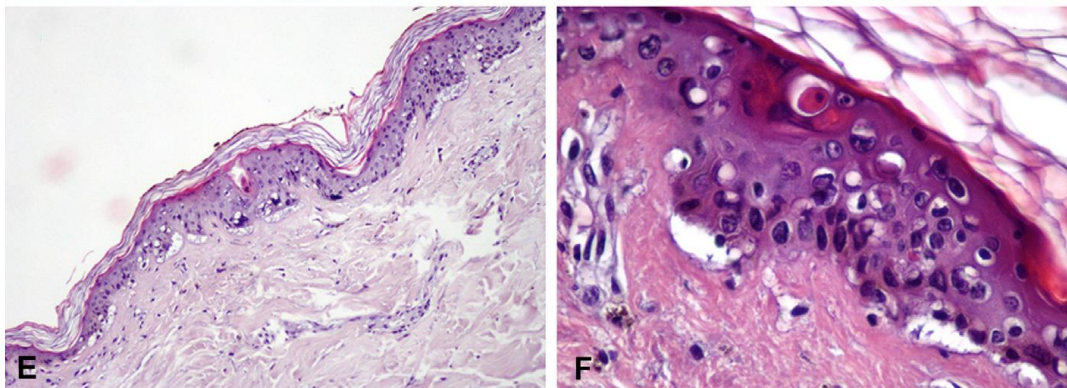


Figura 13. Examen histopatológico de lesiones vesiculares. E) Hiperqueratosis en cista; epidermis ligeramente atrófica y degeneración vacuolar de la capa basal con queratinocitos multinucleados, hipercromáticos y células disqueratósicas (apoptóticas). Ausencia de infiltrado inflamatorio. F) Imagen aumentada con epidermis atrófica, alteración vacuolar con queratinocitos desorganizados, agrandados y multinucleados con células apoptóticas. Imagen obtenida de Marzano *et al* (68).

Artículo	País	Incidencia	Asociación con otros síntomas	Particularidades
Galván Casas <i>et al</i> (51).	España	34 pacientes de 375 (9%)	Aparecen en fases tempranas de la infección (en el 15% antes que los otros síntomas)	El 68% de los pacientes asocian prurito. Predomina en tronco y extremidades
Marzano <i>et al</i> (23).	Italia	22 pacientes con todos con erupciones vesiculares	Media de 3 días de latencia del exantema tras aparición de síntomas generales de la COVID-19	En el 100% se afecta tronco.
Recalcati <i>et al</i> (63).	Italia	88 pacientes con COVID-19. De los 18 con lesiones cutáneas, 1 (5,56%) con exantema vesicular	No reportado	El tronco es la localización primaria de este tipo de exantema
Fernández-Nieto <i>et al</i> (66).	España	Muestra de 24 pacientes, todos con lesiones vesiculares por SARS-CoV-2	El 79,2% presentaron el exantema después del inicio de los otros síntomas de la COVID-19	Los clasifica en patrones difuso polimorfo (el 75%) y localizado monomorfo (25%).
Askin <i>et al</i> (64).	Turquía	210 pacientes con COVID-19. De los 52 con lesiones cutáneas, 3 (5,8%) con lesiones vesiculares	No reportado	Dos de los casos presentaban exantema unilateral monomorfo en la parte superior del tronco
Zhao <i>et al</i> (48).	China	66 pacientes de 507 (13,02%)	No reportado	Relacionan este exantema con una mayor severidad de la enfermedad

Tabla 6. Lesiones vesiculares en pacientes con la COVID-19.

4. PERNIOSIS

La perniois (coloquialmente conocidas como “sabañones”) se manifiesta como lesiones cutáneas localizadas de carácter inflamatorio. Se trata de zonas de eritema-edema en zonas acras que pueden presentar vesículas, pústulas e incluso ampollas. Se suelen relacionar con la exposición a temperaturas frías o ambientes húmedos provocando hinchazón de extremidades. La incidencia creciente de lesiones similares a la perniois sumado a la asociación temporal con los síntomas virales del SARS-CoV-2 ha llevado al uso coloquial de la expresión “dedos COVID” (51,52,57).

Este grupo de lesiones es bastante común dentro de los diferentes grupos de manifestaciones cutáneas relacionadas con la COVID-19 (tabla 7). Galván Casas *et al* (51) reportan 71 casos (19%) de los 375 que recoge el artículo. Zhao *et al* (48) describen este tipo de lesiones en 100 de los 507 casos (19,72%). Igualmente Recalcati *et al* (63). indican una prevalencia del 19% de perniois en los pacientes de su estudio. Cabe destacar que existe sesgo en cuanto a la prevalencia de este tipo de manifestaciones, puesto que son innumerables los artículos que se han publicado sobre ellas(70).

De manera general, suelen darse en gente más joven (niños, adolescentes y adultos jóvenes) y tienen una duración media de 12,7 días. Aparecen en etapas tardías de la infección y se relacionan con una menor gravedad de la misma. Como hemos dicho aparecen de manera tardía, por lo que son consideradas más bien marcadores epidemiológicos y poco útiles para el diagnóstico. Asimismo, el hecho de que este tipo de manifestaciones aparecieran coincidiendo con la primera ola en marzo-abril (y por ello, con temperaturas más altas), va a favor de que se deban al propio virus, aunque en muchos casos no se puede demostrar (51,52,71).

Estas manifestaciones asociadas a la COVID-19 afectan principalmente a dedos de manos y pies y los síntomas más comúnmente asociados son dolor y prurito (32% y 30% respectivamente(51).

El examen histológico llevado a cabo por Rubio Muñiz *et al* (57) describe varios patrones. La mayoría de ellos muestran degeneración focal vacuolar a nivel de la capa basal y cambios regenerativos en la epidermis, con manguitos linfocíticos perivasculares en la dermis, rodeando las glándulas sudoríparas, con pequeños trombos en algunas de ellas. Otra muestra revelaba manguitos neutrofílicos perivasculares con notable inflamación del endotelio y necrosis epidérmica. Además, este artículo destaca que, tanto los hallazgos clínicos como histopatológicos de este tipo de manifestaciones, son similares a la perniois provocada por el lupus eritematoso, con la evidencia adicional de una intensa agregación plaquetaria. Así, se postula que las lesiones puedan estar causadas por un mecanismo mixto que incluya respuesta celular inmune y el estado protrombótico causado por el SARS-CoV-2.

Artículo	País	Incidencia	Asociación con otros síntomas	Particularidades
Galván Casas <i>et al</i> (51).	España	71 pacientes de 375 (19%)	Aparecen de forma más tardía que los otros síntomas generales de la COVID-19	De los 71 pacientes con lesiones tipo perniosis sólo uno tenía historia previa de esta enfermedad
Zhao <i>et al</i> (48).	China	100 casos de 507 pacientes (19,72%)	La media de aparición es de 10 días después del inicio de los otros síntomas	No reportado
Freeman <i>et al</i> (71).	EEUU	318 casos de 505 pacientes (63%)	Describen que las lesiones tipo perniosis aparecen después de los otros síntomas	Edad media: 23,4 años. El 84% en pies, 5% en manos y 10% en ambas localizaciones
Fernández-Nieto <i>et al</i> (70).	España	Tamaño muestral de 346 pacientes, 132 de ellos con lesiones cutáneas. 95 de 132 con perniosis	La describen como una manifestación tardía de la infección por SARS-CoV-2	Edad media: 19,9 años. El 34,7% en manos y el 76,8% en pies. El 91,6% de localización digital
Rubio-Muñiz <i>et al</i> (57).	España	Perniosis en 9 de los 34 pacientes de la muestra (26,5%)	No reportado	Realización y descripción de la histología de las lesiones
Piccolo <i>et al</i> (72).	Italia	Recogen 63 casos mediante un Google form	En la mayoría de los casos los síntomas sistémicos preceden a las lesiones cutáneas	Edad media: 14 años. El 85,7% afectan a pies, 7% a pies y manos y 6% sólo a manos. Tanto dolor como prurito se reporta en el 27%
Recalcati <i>et al</i> (73).	Italia	14 casos (11 en niños y 3 en adultos jóvenes)	En 3 de los casos tos y fiebre 3 semanas antes de la detección de perniosis	En 8 de ellos se afectan pies, en 4 manos y en los otros 2 tanto manos como pies. Prurito en 21%

Tabla 7. Lesiones tipo perniosis/acroisquemia en pacientes con la COVID-19.



Figura 14. Ejemplo de lesiones tipo perniosis en pie de paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Imagen extraída de Piccolo *et al* (72).



Figura 15. Ejemplo de lesiones tipo perniosis en paciente con enfermedad COVID-19 confirmada por PCR. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).

5. PETEQUIA/PÚRPURA

Las petequias son pequeñas lesiones puntiformes que aparecen en la piel como resultado de una extravasación de hematíes cuando se produce daño en los capilares. Generalmente, se les considera petequias si son menores de 2 milímetros; si son mayores se les conoce como púrpura. Además, se caracterizan por no desaparecer con la vitropresión (52).

Las lesiones petequiales/purpúricas son las menos comunes dentro del grupo de manifestaciones cutáneas relacionadas con la COVID-19. En todos los artículos revisados en este trabajo, la prevalencia de este tipo de lesiones es siempre menor al 10%. De Masson *et al* (74) reportan una prevalencia del 3% dentro de una muestra de 277 pacientes. Askin *et al* refieren un 7,7% de prevalencia dentro de una muestra de 210 pacientes. Una vez más el artículo publicado por Zhao *et al* (48) habla de una prevalencia del 1,58% (8 pacientes de 507). Finalmente, otra revisión publicada por Daneshgaran *et al* (75) con el tamaño muestra más grande (996 pacientes) reporta un 4% de prevalencia de lesiones petequiales/purpúricas (tabla 8).

Generalmente, este tipo de manifestaciones afectan a gente más mayor (edad media 77,5 años (75)) y se suelen relacionar con un curso más severo de la enfermedad, teniendo unas tasas de hospitalización y de uso de ventilación mecánica mayores que los exantemas maculares y papulares, los exantemas vesiculares y la perniosis (51,57,75). Hay que destacar que debido a la aparición de estas lesiones en el contexto de una infección más grave, es necesario establecer un diagnóstico diferencial con lesiones petequiales/purpúricas provocadas por el uso de fármacos para tratar la COVID-19 (por ejemplo, la hidroxiclороquina) (52).

Anatómicamente se distribuyen principalmente en extremidades, nalgas y tronco y se pueden acompañar de sensación de quemazón (45). Pueden aparecer en cualquier estadio de la infección y no se ha reportado una duración media establecida.

En cuanto a la patogénesis se propone que ésta tiene que ver con una vasculopatía trombogénica pauciinflamatoria. Magro *et al* (49) realizan estudio inmunohistoquímico de este tipo de lesiones y describe un extenso depósito de componentes del complemento (C5b-9 y C4b) en el interior de la microvasculatura de la piel (tanto en la lesionada como en la no lesionada). Estos hallazgos sugieren que, además del estado de hipercoagulación provocado por el propio SARS-CoV-2, la activación del complemento puede contribuir a la patogénesis de la COVID-19 (53).

Artículo	País	Incidencia	Asociación con otros síntomas	Particularidades
De Masson et al (74).	Francia	7 casos dentro de una muestra de 277 pacientes (3%)	No reportado	Localización: -3 casos difusa -2 casos en zonas acrales -2 casos en extremidades
Askin et al (64).	Turquía	210 pacientes con COVID-19. De los 52 con lesiones cutáneas, 4 (7,7%) con lesiones petequiales/purpúricas	No reportado	3 de los casos tenían lesiones localizadas en extremidades distales. El caso restante erupción generalizada
Zhao et al (48).	China	8 casos de lesiones petequiales dentro de una muestra de 507 pacientes (1,58%).	No reportado	Dos de los pacientes con petequias presentan trombocitopenia en análisis de sangre
Daneshgaran et al (75).	EEUU	4% de los casos de una revisión con 996 pacientes con lesiones cutáneas por la COVID-19	Aparecen al mismo tiempo que los síntomas no cutáneos de la infección	La edad media de aparición son 77,5 años
Freeman et al (76).	EEUU	6,4% de casos con púrpura de un registro internacional de 716 pacientes	No reportado	Reportan la presencia de este tipo de lesiones solamente en pacientes graves hospitalizados
Magro et al (49).	EEUU	3 casos de erupción purpúrica con diagnóstico confirmado por PCR	No reportado	Localizaciones: nalgas, palmas y plantas, tronco y extremidades. Estudio por inmunohistoquímica

Tabla 8. Lesiones petequiales/purpúricas en pacientes con la COVID-19.



Figura 16. Erupción petequial en paciente con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).



Figura 17. Erupción purpúrica axilar en paciente con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).

6. PATRÓN LIVEDOIDE/NECRÓTICO

La livedo reticularis (LR) es una manifestación cutánea temporal o persistente que se presenta como un patrón vascular de morfología reticular y coloración que varía desde rojo-azulada a púrpura. Es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cutáneo y del depósito de hemoglobina desoxigenada. Algunos autores distinguen dos tipos de patrones dentro de las erupciones livedoides:

- Livedo reticularis: Morfología de red con círculos regulares y completos. Puede deberse a procesos “benignos” que ocurren en niños y adolescentes como el cutis marmorata y es reversible.
- Livedo racemosa: Morfología de red con círculos irregulares e incompletos. Se considera que siempre es secundario a un proceso orgánico grave y puede ser permanente (77).

En cuanto a su aparición como manifestación cutánea por la COVID-19 se puede apreciar que es uno de los tipos de lesiones menos frecuentes. En el artículo de Galván Casas *et al* (51) se describe una prevalencia del 6% de pacientes con grados variables de lesiones livedoides/necróticas. Zhao *et al* (48) reportan 31 casos dentro de la muestra de 507 pacientes (6,11%). Gül *et al* (78) reportan 21 casos de 373 (5,6%)(tabla 9).

Anatómicamente se distribuye principalmente por tronco, zonas acrales, flexuras de antebrazos y dorso de manos y pies. A nivel de zonas acrales puede verse en algunos casos graves la denominada acro-isquemia, principalmente a nivel de dedos de manos y pies, con cianosis, bullas y gangrena seca. Al igual que las lesiones livedoides/necróticas se asocian a una mayor severidad de la infección y pueden ser síntoma primario de la infección por SARS-CoV-2 o más probablemente deberse al estado de hipercoagulación provocado por el propio virus (45,56).

La duración media de este tipo de lesiones se estima en unos 9,4 días. Si dan síntomas suelen ser dolor o prurito (52,54). Ocurren mayoritariamente al mismo tiempo que otros síntomas generales de la COVID-19 y se ven en pacientes de edad avanzada y con una tasa mayor de severidad de la infección, siendo la mortalidad dentro del grupo de pacientes con lesiones livedoides y necrosis del 10%, la tasa más alta dentro de todas las manifestaciones cutáneas por SARS-CoV-2 (51).

Los mecanismos de producción de LR se relacionan con el estado de hipercoagulabilidad provocado por la propia infección, ya que estas lesiones aparecen en pacientes más graves y, por tanto, con niveles mayores de dímero D, alargamiento del tiempo de protrombina etc (79). Manalo *et al* (80) lanzan la hipótesis de que tanto la CID como los fenómenos trombóticos están relacionados con la producción de LR en pacientes con infección severa. En casos menos severos de COVID-19, la inducción de microtrombos por las citoquinas inflamatorias podría jugar un papel en la aparición de LR.

A nivel histológico, se aprecia un patrón trombótico microvascular mediado por el complemento, con depósito de C5b-9 y C4d. La activación de estos mecanismos y la interrupción en la función del ECA2 en los diferentes tejidos debido a la acción viral

provoca un aumento de Angiotensina II, lo que se asocia a mayor inflamación y estrés oxidativo. La liberación de los radicales oxidativos y la alteración de la actividad antioxidante puede incrementar aún más la activación del complemento (49).

Artículo	País	Incidencia	Asociación con otros síntomas	Particularidades
Galván Casas et al (51).	España	21 casos de 375 pacientes (6%)	Simultáneamente con otros síntomas	Diferentes grados de lesiones livedoides/necróticas. 10% mortalidad.
Zhao et al (48).	China	31 casos de 507 pacientes (6,11%)	No reportado	Mayor severidad de la infección. Relacionan la acroisquemia con el estado de hipercoagulación provocado por el SARS-CoV-2
Gül et al (78).	Turquía	21 casos de 373 pacientes (5,6%).	El 5% de lesiones de este tipo al inicio de la infección, el 86% simultáneamente y el 10% de curso tardío.	
Daneshgaran et al (75).	EEUU	4% de los casos de una revisión con 996 pacientes con lesiones cutáneas por la COVID-19	Aparecen al mismo tiempo que los síntomas no cutáneos de la infección	La edad media de aparición son 77,5 años

Tabla 9. Lesiones livedoides/necróticas en pacientes con la COVID-19.



Figura 18. Erupción livedoide tipo livedo racemosa en paciente con infección por SARS-CoV-2. Imagen extraída de Marzano *et al* (67).



Figura 19. Erupción tipo livedo reticularis en paciente con infección por SARS-CoV-2. Imagen extraída del Atlas fotográfico de Galván Casas *et al* (51).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS COMO REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Como hemos descrito anteriormente, la COVID-19 se asocia con una amplia variedad de manifestaciones cutáneas. Sin embargo, también deben ser consideradas las reacciones adversas (RA) cutáneas provocadas por los diferentes medicamentos utilizados para tratar la infección (81).

Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades; para ello, hay que tener en cuenta ciertas características diferenciales. Por ejemplo, las lesiones urticariformes y los exantemas maculares y papulares causadas por SARS-CoV-2 generalmente aparecen al mismo tiempo que el resto de síntomas de la infección, mientras que las reacciones adversas cutáneas suelen surgir horas o días después de la introducción del tratamiento (51).

Haremos una revisión de las principales manifestaciones cutáneas como RA agrupándolas por los fármacos que se han descrito en apartados anteriores, con el objetivo de ofrecer una visión general de los principales fármacos usados contra la COVID-19 y su potencial para provocar efectos adversos en forma de lesiones cutáneas.

ANTIVIRALES

- **Lopinavir/ritonavir (LPV/r):** combinación de inhibidores de la proteasa usado en el tratamiento del VIH. Se usaron al inicio de la pandemia en pacientes con síntomas no demasiado severos de la infección. Las reacciones adversas cutáneas de este y otros antivirales incluyen: exantemas maculares y papulares (suelen aparecer muy pronto con respecto a la introducción del fármaco y generalmente son bien tolerados (81)), eritrodermia exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson (SJS), reacciones en el sitio de inyección (como nódulos, quistes, induración...), lipodistrofia, eritema anular y fotosensibilidad, hiperpigmentación, prurito, urticaria y alopecia areata (82–84).
- **Remdesivir:** Análogo de la adenosina que interfiere con la polimerización del ARN viral desarrollado en la lucha contra el ébola. Se utiliza en pacientes con importante afectación a nivel respiratorio, y puede acelerar el tiempo de recuperación en algunos pacientes. Hay poca información de las RA de este fármaco, pero parece que los efectos a nivel cutáneo son poco frecuentes. Grein *et al* (85) realizan un estudio en el que se analiza el uso compasivo de Remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19. En este estudio se objetivan efectos adversos en un 60% de los pacientes, siendo el 8% (4 casos) erupciones cutáneas.

ANTIMALÁRICOS

Tanto la Cloroquina como la Hidroxicloroquina son dos antimaláricos clásicos que tienen efecto neutralizando la entrada del virus por lo que fueron ampliamente utilizados al inicio de la pandemia, aunque varios estudios “a posteriori” han demostrado que no mejoran los tiempos de recuperación, y que incluso pueden aumentar la mortalidad en ciertos pacientes.

De manera general, los efectos adversos cutáneos suelen aparecer en un 11,5% de los pacientes a los que se les administra estos fármacos, y algunos de éstos pueden confundirse con manifestaciones por el propio SARS-CoV-2, especialmente los exantemas maculares y papulares, que tienden a aparecer dos semanas después del comienzo del tratamiento y se extienden principalmente por tronco y extremidades (81,86).

Otra RA muy frecuente es la exacerbación de la psoriasis: placas de psoriasis, psoriasis pustular, psoriasis inversa e incluso eritrodermia se han descrito en pacientes tratados con Cloroquina e Hidroxicloroquina (87).

Además, también es muy prevalente la hiperpigmentación cutánea en tratamientos prolongados, especialmente con la Cloroquina (81). Otras RA cutáneas son: urticaria, prurito, piel seca, síndrome de Steven-Johnson, etc (82).

PLASMA CON ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS

En la actualidad, se está estudiando la posibilidad de usar plasma con anticuerpos de pacientes recuperados de la COVID-19 para el tratamiento de pacientes con enfermedad severa. Las manifestaciones cutáneas que puede provocar esta terapia incluyen: reacciones anafilácticas, erupciones vasculíticas en la cara, urticaria, exantemas maculares y papulares, petequias, eczema, eritema multiforme y alopecia (82,88).

ANTICOAGULANTES (HBPM)

La principal reacción adversa cutánea provocada por la heparina es la necrosis cutánea. Puede ocurrir en el sitio de inyección o a distancia (81,89).

INMUNOMODULADORES

Mencionaremos principalmente las RA cutáneas en relación a los corticoides y al Tocilizumab:

- **Corticosteroides:** Son fármacos antiinflamatorios utilizados principalmente en ciclos cortos en pacientes con SDRA, puesto que parece que en éstos disminuyen el riesgo de muerte. Los efectos adversos cutáneos de los corticoides son: prurito, sensación de quemazón, foliculitis, sequedad, erupciones acneiformes, atrofia y adelgazamiento, telangiectasias, estrías, edema, urticaria, hirsutismo... (81,82).
- **Tocilizumab:** Se trata de un antagonista del receptor de la IL-6 usado para revertir o minimizar la tormenta de citoquinas provocada por el SARS-CoV-2 en algunos pacientes. Las reacciones adversas cutáneas descritas para este anticuerpo monoclonal son: infecciones de la piel tipo celulitis, urticaria, reacciones de hipersensibilidad, exantemas maculares y papulares y dermatitis psoriasiforme (81,82,90,91).

VACUNAS

Aunque la experiencia que tenemos con las vacunas para combatir la COVID-19 todavía no es grande, puesto que llevan poco tiempo administrándose, ya se han reportado algunos efectos adversos de índole cutánea, como por ejemplo: urticaria, esclerodermia, exantemas maculares y papulares y reacciones en el sitio de inyección (82).

En la tabla 10 se recogen, de forma resumida, las principales RA provocados por las diferentes terapias utilizadas contra la COVID-19.

Terapia	Reacciones adversas cutáneas	Particularidades
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Exantemas maculares y papulares, eritrodermia exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson, reacciones en el sitio de inyección, lipodistrofia, eritema anular y fotosensibilidad, hiperpigmentación, prurito, urticaria, alopecia areata (81,82).	Exantema macular y papular descrito en el 5% de los adultos y el 12% de los niños tratados con LPV/r (92).
Remdesivir	Erupciones cutáneas	Descritos 4 casos de una muestra de 53 pacientes hospitalizados por COVID-19 tratados con Remdesivir (85).
Antimaláricos	Alteraciones en la pigmentación, exantemas maculares y papulares, exacerbaciones psoriásicas, urticaria, prurito, SJS.	Descritas RA cutáneas tipo exantemas maculares y papulares en hasta el 11,5% de los pacientes (86). Trastornos en la pigmentación entre un 4 y un 29% (93).
Plasma	Reacciones anafilácticas, erupciones vasculíticas en cara, urticaria, exantemas maculares y papulares, petequias, eczema, eritema multiforme y alopecia.	Un tiempo de infusión más lento parece disminuir la frecuencia de efectos adversos (94).
HBPM	Necrosis cutánea	Puede ocurrir en el sitio de inyección o a distancia (89).

Corticoides	Prurito, sensación de quemazón, foliculitis, sequedad, erupciones acneiformes, atrofia y adelgazamiento, telangiectasias, estrías, edema, urticaria, hirsutismo.	
Tocilizumab	Infecciones de la piel tipo celulitis, urticaria, reacciones de hipersensibilidad, exantemas maculares y papulares y dermatitis psoriasiforme	Erupciones cutáneas, urticaria y celulitis en más del 10% de los pacientes tratados. Fascitis necrotizante en <1% (90,91).
Vacunas	Urticaria, esclerodermia, exantemas maculares y papulares y reacciones en el sitio de inyección.	

Tabla 10. Resumen de los principales efectos adversos cutáneos provocados por las diferentes terapias utilizadas contra la COVID-19.

9. CONCLUSIÓN

La pandemia por la COVID-19 está teniendo un enorme impacto desde el punto de vista sanitario, económico y social, provocando cambios que quizá puedan ser permanentes en nosotros. Consideradas inicialmente como poco importantes, las manifestaciones cutáneas provocadas por este virus han demostrado ser variadas y complejas. Los recientes esfuerzos que se han llevado a cabo para caracterizar las lesiones cutáneas han logrado agruparlas en seis grandes grupos: exantemas maculares y papulares o morbiliformes, lesiones urticariformes, erupciones vesiculares, perniosis, lesiones petequiales/purpúricas y patrón livedoide/necrosis.

A pesar de que estas manifestaciones son un reflejo de diferentes mecanismos patogénicos (con implicación variable de la propia infección viral, procesos inflamatorios y las complicaciones características de la enfermedad), todavía hay amplio desconocimiento en muchos aspectos. Cada grupo de lesiones tiene sus características y peculiaridades; sin embargo, es necesario seguir estudiando y clasificando este tipo de lesiones conforme la pandemia vaya evolucionando, puesto que familiarizarse con este tipo de afectaciones cutáneas podría no sólo ayudar en la investigación de la COVID-19, si no que también podría ayudar a realizar un diagnóstico más rápido o servir para identificarlas como marcadores pronósticos de la enfermedad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sanghvi AR. COVID-19: An overview for dermatologists. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(12):1437-49.
2. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119-24.
3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278-80.
4. Pastrian-Soto G, Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune*. *International journal of odontostomatology*. 2020;14(3):331-7.
5. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, *et al*. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
6. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;6.
7. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, *et al*. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res*. 2020;52(5):257-63.
8. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-23.
9. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, *et al*. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
10. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):2107.
11. Oliveira DS, Medeiros NI, Gomes JAS. Immune response in COVID-19: What do we currently know? *Microb Pathog*. 2020;148:104484.
12. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, *et al*. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020;1-3.
13. Gong J, Dong H, Xia Q-S, Huang Z, Wang D, Zhao Y, *et al*. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(3).
14. Moratto D, Giacomelli M, Chiarini M, Savarè L, Sacconi B, Motta M, *et al*. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T cell activation than infected adults. *Eur J Immunol*. 2020;50(9):1412-1414.

15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
16. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1200-4.
17. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, *et al.* Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313-24.
18. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, Shum MH-H, Jiang J-F, Zhu H-C, *et al.* Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-5.
19. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254-66.
20. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(7):799-805.
21. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, *et al.* Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(9):245-6.
22. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* . 2020;27(2).
23. Viceconte G, Petrosillo N. COVID-19 R0: Magic number or conundrum? *Infect Dis Rep*. [Internet]. 2020;12(1).
24. Updated rapid risk assessment from ECDC on the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK. *Euro Surveill*. 2020;25(10).
25. Johnson KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:526.
26. Salehi S, Reddy S, Gholamrezanezhad A. Long-term Pulmonary Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know and What to Expect. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):87-9.
27. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, *et al.* Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020;1-14.

28. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9.
29. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832.
30. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *J Neurol.* 2020;1-4.
31. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells.* 2020;9(11).
32. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, *et al.* Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-8.
33. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):425.
34. Soler M. Diagnóstico COVID-19. 2020;10.
35. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644.
36. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, *et al.* COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106080.
37. White KM, Rosales R, Yildiz S, Kehrer T, Miorin L, Moreno E, *et al.* Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science.* 2021;371(6532):926-31.
38. Sounderajah V, Ashrafian H, Aggarwal R, De Fauw J, Denniston AK, Greaves F, *et al.* Developing specific reporting guidelines for diagnostic accuracy studies assessing AI interventions: The STARD-AI Steering Group. *Nat Med.* 2020;26(6):807-8.
39. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(6).
40. Product Information approved by the CHMP on 8 January 2021, pending endorsement by the European Commission. 2021:36.
41. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
42. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427-38.

43. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
44. Mellet J, Pepper MS. A COVID-19 Vaccine: Big Strides Come with Big Challenges. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1).
45. Gisondi P, Plaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;86(2).
46. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):206-209.
47. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020.251(3):228-248.
48. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2505-2510.
49. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13.
50. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-53.
51. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020:71-77.
52. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Advances in Wound Care*. 2021;10(2):51-80.
53. Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. *Dermatol Ther*. 2020;32(16).
54. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(9):734-42.
55. Bursal Duramaz B, Yozgat CY, Yozgat Y, Turel O. Appearance of skin rash in pediatric patients with COVID-19: Three case presentations. *Dermatol Ther*. 2020;12.
56. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):13549.

57. Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, Arroyo-Andrés J, Agud-Dios M, Rodríguez-Peralto JL, *et al.* The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19. Clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):574-576.
58. Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, Butrón B, Fernández-Rico P, Muñoz-Hernández P, *et al.* Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):755-757.
59. Herrero-Moyano M, Capusan T, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda M, *et al.* A clinicopathological study of 8 patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):460-464.
60. Ahouach B, Harant S, Ullmer A, Martres P, Bégon E, Blum L, *et al.* Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? *Br J Dermatol.* 2020;183(2):31.
61. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81.
62. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):252-254.
63. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2020;34(5):212-3.
64. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):13896.
65. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):244-245.
66. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, *et al.* Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: A prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):872-875.
67. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: A preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020; 183(3):431-42.
68. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, *et al.* Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):280-5.

69. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res*. 2020;1-12.
70. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corrado D, Arana-Raja A, *et al*. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):61-3.
71. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, *et al*. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):486-92.
72. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, *et al*. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):291-293.
73. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, *et al*. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e346-e347.
74. de Masson A, Bouaziz J-D, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu M-A, *et al*. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):667-70.
75. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):627-635.
76. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, *et al*. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):1118-29.
77. Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(5):315-21.
78. GÜL Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci*. 2020;50(8):1751-9.
79. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. *Dermatol Ther*. 2020;18(4):844-847.
80. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700.
81. Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1738-48.

82. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):13476.
83. Pistone G, Pistone A, Sorbello D, Viviano E, Bongiorno MR. Cutaneous Adverse Reactions to Highly Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Patients. *Case Rep Dermatol.* 2014;6(2):145-9.
84. Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A, Marfatia Y. Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(3):234-7.
85. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336.
86. Mittal L, Zhang L, Feng R, Werth VP. Antimalarial drug toxicities in patients with cutaneous lupus and dermatomyositis: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):100-106.e1.
87. Kutlu Ö, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 2020;33(4):13383.
88. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology.* 1996;47(3):674-7.
89. Adya KA, Inamadar AC, Palit A. Anticoagulants in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(6):626-40.
90. Kremer JM, Blanco R, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela CM, *et al.* Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4):625-33.
91. Mysler E, Cardiel MH, Xavier RM, López A, Ramos-Esquivel A. Subcutaneous Tocilizumab in Monotherapy or in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Latin American Patients With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis: A Multicenter, Phase IIIb Study. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(7S Suppl 2):S180-6.
92. Calista D. Maculo-papular rash induced by lopinavir/ritonavir. *Eur J Dermatol.* 2005;15(2):97-8.
93. Bahloul E, Jallouli M, Garbaa S, Marzouk S, Masmoudi A, Turki H, *et al.* Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation in systemic diseases: prevalence, clinical features and risk factors: a cross-sectional study of 41 cases. *Lupus.* 2017;26(12):1304-8.

94. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Movahedi M, Parvaneh N, Pouladi N, *et al.* Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):139-45.

11. AGRADECIMIENTOS

Tras seis largos años, y habiendo acabado este trabajo, que será el último de la carrera, me gustaría dar las gracias a toda la gente que ha estado a mi lado y me ha acompañado en este camino, haciendo amenas las innumerables horas de estudio y haciendo de Santander, al inicio tan desconocida y lejana, mi segunda casa.

Quería agradecer, en primer lugar, a mis tutores Marcos y Cristina, por todo lo que se han implicado en que este trabajo salga adelante. Agradeceros la atención que habéis puesto en mí y en todos los detalles de esta revisión y por vuestros conocimientos sobre la materia que han hecho que esto saliera mejor de lo que yo misma esperaba. Gracias por estar siempre que os he necesitado para darme un empujoncito y por ser mis guías en este camino.

Gracias a mis padres, Sagrario y Juan Miguel y a mi hermano Miguel, por ser los pilares de mi vida, por apoyarme en todas las decisiones tomadas, por haberme levantado cuando me he caído y por estar siempre que lo he necesitado. Gracias por haber creído siempre en mí y en que lo conseguiría, todo esto también es vuestro. Sois lo más importante de mi vida.

A mis abuelas Juana y Amalia, porque espero que se sientan orgullosas de la persona en la que poco a poco me voy convirtiendo.

A Ana y Marina, por ser mi día a día desde hace casi seis años. Por haber creado una familia que permanecerá sin importar los kilómetros que nos separen. Por todos los momentos de risas y cerveza pero también por los de los agobios y los llantos, por todo eso que hemos vivido juntas, por todo lo que nosotras sabemos y que no podríamos resumir ni en cien páginas. No tengo ni idea de cómo, pero tendré que volver a aprender a vivir sin vosotras cerca.

A la Cate, la Caseta y Pombo, pero también a Xabi, Patx, Celia, Carlitos, Leti y Paloma; por demostrarme que la familia también se elige y por hacer de esta ciudad un hogar durante estos seis años de carrera. Me llevo en el corazón innumerables recuerdos y vivencias con vosotros que me han hecho crecer y mejorar como persona.

Agradecer a todas las personas que estaban conmigo antes de empezar Medicina y me han acompañado durante este largo viaje, a los que lo han acabado conmigo pero también a las que se quedaron a mitad de camino.

Gracias de corazón.

Inés Segovia Rodríguez

Santander, 10 de mayo de 2021.